UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1970 N° 14

CYTODIAGNOSTIC DES CANCERS DE L'APPAREIL URINAIRE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en Janvier 1970

par

Jean-Louis PÉRÈS

MEMBRES DU JURY

MM. BIMES — *Président*
BROUSSY J.
BESSOU
VALDIGUIE Pierre
GUILHEM — *Assesseurs*

IMPRIMERIE CLEDER
28, rue de la Pomme
TOULOUSE

1970

CYTODIAGNOSTIC DES CANCERS
DE
L'APPAREIL URINAIRE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546518_0049

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1970 N 14

CYTODIAGNOSTIC DES CANCERS DE L'APPAREIL URINAIRE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en Janvier 1970

par

Jean-Louis PÉRÈS

MEMBRES DU JURY

MM. BIMES — *Président*
BROUSSY J.
BESSOU
VALDIGUIE Pierre
GUILHEM
— *Assesseurs*

IMPRIMERIE CLEDER
28, rue de la Pomme
TOULOUSE

1970

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE de MEDECINE et de PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
DOYEN	LAZORTHES
Assesseur (Médecine)	MONNIER
Assesseur (Pharmacie)	BREUILLAUD
Doyens honoraires	GORSE, CALVET, BRUSTIER
Professeurs honoraires	MM. VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BUGNARD, VINCENT, MOREL, BOUISSET, CALMETTES, THOMAS

SECTION MEDECINE

	MM.
Clinique médicale et cardiologique	MERIEL
Clinique médicale Sud	GADRAT
Clinique chirurgicale	N...
Clinique chirurgicale et gynécologique	FABRE P.
Clinique chirurgicale et du Cancer	GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	PASQUIÉ
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	RIEUNAU
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	ENJALBERT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BAZEX
Clinique des maladies des voies urinaires	LHEZ
Clinique des maladies infectieuses	ANDRIEU
Clinique médicale infantile et Puériculture	SOREL
Clinique médicale de la 1re Enfance	BARDIER
Clinique de neuro-chirurgie	LAZORTHES
Clinique de Neurologie et Psychiatrique	GERAUD
Clinique obstétricale	PONTONNIER
Clinique odonto-stomatologique	CADENAT
Clinique ophtalmologique	N...
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale	CALVET
Anatomie pathologique	BOUISSOU
Biochimie médicale	DOUSTE-BLAZY
Histologie et embryologie	PLANEL
Maladies infectieuses	ARMENGAUD

UNIV. LEIDEN BIBL.

Clinique de pneumo-phtisiologie	DELAUDE
Clinique rhumatologique	RUFFIE R.
Accouchem. et obstétricie sociale	JAHIER
Anatomie	BASTIDE
Anatomie appliquée	POULHES
Anatomie pathologique	FABRE J.
Bactériologie et Virologie	ENJALBERT (Mme)
Anesthésie et réanimation	LARENG
Biophysique médicale A	AUVERGNAT
Biophysique médicale B	BRU
Chimie biologique	VALDIGUIE P.
Electro-Radiologie	MARQUES
Embryologie générale	BROUSSY J.
Hématologie	RUFFIE J.
Histologie	BIMES
Hydrologie thérapeutique et climatologie	DARNAUD
Hygiène et Médecine sociale	MONNIER
Immunologie	DUCOS
Médecine Légale et du Travail	PLANQUES
Pathologie chirurgicale	DAMBRIN
Pathologie générale et Médecine expérimentale	SENDRAIL
Pathologie médicale	RIBAUT
Physiologie	LAPORTE Y
Physiologie appliquée et Pharmacologie	BAISSET
Sémiologie et clinique médicale	LAPORTE I.
Thérapeutique	DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX
Pathologie médicale	BOULARD
Physiologie	MONTASTRUC
Physiologie	BESSOU
Physique médicale	COMMANAY

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Biochimie médicale	VALDIGUIE P.
Chirurgie générale	GEDEON
Chirurgie générale	SARRAZIN
Electroradiologie	PONS
Histologie et embryologie	GUILHEM A
Ophtalmologie	DEODATI
Pneumo-phtisiologie	MIGUERES
Neuro-chirurgie	ESPAGNO J.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie pathologique	FABRE Jean
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	LARENC (Mme)
Carcinologie	ESTRADE
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	ESCHAPASSE
Electro-radiologie	ROULLEAU
Médecine générale et thérapeutique	BES
» » »	BOLLINELLI
» » »	SUC
Pathologie expérimentale	GLEIZES
Pédiatrie	DALOUS
»	REGNIER
Médecine générale	ARLET J.
	RIBET

AGREGES

	MM.
Médecine générale	CALAZEL, RASCOL, LE TALLEC
Chirurgie générale	FICAT, GAUBERT
Dermatologie et syphiligraphie	DUPRE
Hydrologie	DENARD
Médecine légale	GREZES-RUEFF
Neurologie et psychiatrie	GAYRAL
Obstétrique	ESPAGNO G.
Ophtalmologie	BEC

AGREGES LIBRES

Chirurgie générale	SOUQUET
Pathologie chirurgicale	DIEULAFE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Psychiatrie	LABOUCARIE

SECTION PHARMACIE

Botanique et cryptogamie	N...
Chimie analytique	PITET
Toxicologie, hygiène et hydrologie	BOURBON
Chimie pharmaceutique	BLANC
Microbiologie	BREUILLAUD
Pharmacie chimique et pharmacodynamie	CAUJOLLE
Pharmacie galénique et matière médicale	STANISLAS
Physiologie, Zoologie et Parasitologie pharmaceutiques	ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie	COUTURIER
Sciences Naturelles	CAUJOLLE (Mme)

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Chimie organique	BERTRAND
Toxicologie	BROUSSY G.
Zoologie	GAYREL

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Botanique	LASCOMBES (Mme)
Microbiologie	MICHEL G.
Pharmacodynamie	CROS J.
Physiologie	DUMAS J.-C.
Pharmacie galénique	ROUFFIAC R.
Chimie biologique	SOULA G.
Toxicologie	MALBOSC R.

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal	ROCHE

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération du 12 mai 1891)

A MON PERE, A MA MERE

A MICHELLE

A CLAIRE, A SOPHIE

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

ET MA BELLE-FAMILLE

A NOS MAITRES

DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX

A MES CAMARADES

A MES AMIS

AVANT-PROPOS

Nous ne saurions entreprendre l'exposé de ce travail sans avoir témoigné notre respectueuse gratitude à notre Jury de thèse :

MONSIEUR LE PROFESSEUR BIMES

Professeur d'Histologie
Chevalier de la Légion d'honneur

qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre Jury. Nous avons bénéficié de la clarté et de l'incomparable valeur de son enseignement à la Faculté.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. BROUSSY

Professeur d'Embryologie générale
Chevalier de la Légion d'honneur

en hommage respectueux et reconnaissant pour le grand honneur que vous nous avez fait en acceptant de juger notre thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BESSOU

Professeur à la Faculté

qui a bien voulu faire preuve de sa bienveillance habituelle en siégeant à notre Jury.

Monsieur le Professeur Pierre VALDIGUIE
Professeur à la Faculté

qui a bien voulu s'intéresser à notre travail et siéger à notre Jury.

Monsieur le Professeur GUILHEM
Professeur à la Faculté

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse. Grâce à son aide et sa bienveillance ce travail put être mené à terme. Qu'il trouve ici le témoignage de notre reconnaissance.

Nos remerciements s'adressent aussi à Monsieur Clanet dont la compétence et la technique irréprochable ont permis une lecture plus facile des frottis et l'étude des cytologies sur filtres millipores.

Nous remercions enfin tous ceux qui ont eu l'amabilité de nous fournir les nombreux renseignements nécessaires à l'élaboration de ce travail et en particulier les Docteurs Carlier, Combes, David J., Fournier, Garbay, Gout, Metreau, Mira, Robinet, Roueylou, Souède, Soum et Vincent.

Nos remerciements s'adressent aussi au Laboratoire d'Histologie de la Faculté de Médecine.

SERMENT

Sur ma conscience, en présence de mes Maîtres et de mes Condisciples, je jure d'exercer la Médecine suivant les lois de la morale et de l'honneur, et de pratiquer scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades, mes confrères et la société.

INTRODUCTION

Le premier signe d'une tumeur du tractus urinaire est, dans la majorité des cas, une hématurie. Tous les moyens doivent être utilisés pour établir l'origine d'un tel signe si l'on veut diagnostiquer à temps un cancer dont le pronostic est encore très sombre. Les uns sont cliniques ou radiologiques, les autres qui tendent à faire la preuve histologique de la lésion sont :

— la cystoscopie avec prélèvement biopsique,

— l'examen cytologique du sédiment urinaire.

La première méthode est indispensable dans tous les cas mais nécessite un matériel et une technique délicate, du ressort du spécialiste. Elle connaît ses limites qui sont les lésions situées en dehors de la vessie ou à l'intérieur de diverticules. C'est un examen souvent pénible, dont la répétition trop fréquente peut se heurter au refus du malade.

La seconde méthode, d'une utilisation plus simple et facilement acceptée, a trouvé aujourd'hui sa place dans le diagnostic des cancers des voies urinaires. Si elle n'évite pas la cystoscopie elle permet d'en réduire la fréquence et de corriger les défauts de celle-ci dans certains cas.

Le but de notre étude est d'exposer le résultat de nos travaux sur la cytologie exfoliative dans le diagnostic des cancers en urologie, de les comparer avec les résultats publiés par de nombreux auteurs depuis 1947 et d'en tirer des enseignements sur la valeur et la fidélité d'un tel examen.

PLAN

HISTORIQUE.

TRAVAUX PERSONNELS.

A. — *Matériel et Technique.*

1° Prélèvement.
2° Fixation préalable.
3° Concentration étalement.
4° Fixation.
5° Coloration.
6° Examen microscopique.

B. — *Structure histologique de l'appareil urinaire.*

1° Tube urinifère.
2° Voies urinaires.

C. — *Rappel histopathologique.*

1° Tumeurs du rein.
   a) Tumeurs bénignes.
   b) Tumeurs malignes.
2° Tumeurs du bassinet de l'uretère.
   a) Tumeurs bénignes.
   b) Tumeurs malignes.
3° Tumeurs de la vessie.
   a) Tumeurs bénignes.
   b) Tumeurs malignes.
4° Tumeurs de l'urètre.
   a) Tumeurs bénignes.
   b) Tumeurs malignes.

D. — *Cytologie urinaire bénigne.*

1° Culot urinaire chez le sujet normal.

2° Culots urinaires dans les processus inflammatoires.

3° Culots urinaires des tumeurs bénignes.

E. — *Cytologie urinaire maligne.*

1° Caractères cytologiques généraux de malignité.

2° Cytologie des différentes tumeurs de l'appareil urinaire.

F. — *Evaluation de la cytologie.*

Interprétation pratique.

G. — *Résultats globaux.*

DISCUSSION.

1° Valeur du cyto-diagnostic urinaire.
- — Résultats corrects.
- — Diagnostics faussement positifs.
- — Diagnostics faussement négatifs.
- — Problème des classes P 3.

2° Intérêt du cyto-diagnostic urinaire.

CONCLUSIONS.

HISTORIQUE

Si la cytologie exfoliative a pris depuis quelques années une place de choix dans le diagnostic des cancers, les premières recherches furent exécutées au milieu du siècle passé.

Dès 1843 WALSHE, pour la première fois, décrit de petits fragments de tissu tumoral pulmonaire expectorés par un malade.

En 1847 POUCHET étudie la cytologie vaginale normale et ses modifications morphologiques cycliques.

Les premières études réellement orientées vers la recherche de cellules cancéreuses sont de BEALE qui, en 1860, découvre des cellules malignes dans les crachats d'un sujet porteur d'un épithélioma du pharynx.

De très nombreuses études sont alors consacrées à la recherche de cellules néoplasiques dans les expectorations. Citons :

— HAMPELN qui, en 1876, trouve des fragments de tissu tumoral dans un cas de cancer du poumon.

— EHRLICH, en 1891, signale un cas semblable.

— BETSCHART, en 1895, observe des coupes de crachats inclus provenant d'un cancer desquamant des fragments tumoraux.

En France, MÉNÉTRIER (1886) est le premier à publier un cas de tumeur pulmonaire primitive avec expectoration renfermant des cellules de cancer bronchique.

Parallèlement sont décrites les observations de recherches de cellules carcinomateuses dans les urines (SANDERS, 1864). Il est suivi par DICKINSON en 1869 et par FERGUSON. Ce dernier n'hésite pas à affirmer dès 1892 que l'examen cytologique des urines est le procédé le meilleur après la cystoscopie pour diagnostiquer les tumeurs de la vessie.

En 1891 EHRLICH introduit la coloration différentielle des cellules et rend les possibilités de diagnostic meilleures.

Malheureusement, en dépit de quelques succès, les recherches ne sont pas poursuivies.

Cette période voit aussi se développer l'étude cytologique de divers cancers. Chuquet (1879) découvre des cellules cancéreuses dans le liquide d'ascite d'un malade porteur d'une carcinose généralisée.

Rindfleisch en 1904 étudie le liquide céphalo-rachidien de cancéreux du système nerveux.

Les premiers résultats quantitatifs sont publiés : Hampeln (1918) diagnostique treize cas de cancers sur vingt-cinq et insiste sur la nécessité de multiplier les prélèvements si les résultats sont suspects ou négatifs. En 1922 Nussbaum obtient vingt-trois cas positifs sur vingt-quatre néoplasies pulmonaires en prélevant les sécrétions au voisinage de la bronche souche.

Daniel et Babès en 1927 publient la première observation de possibilités de diagnostic de cancer du col utérin par les frottis.

En 1928 Quensel étudie le cytodiagnostic des liquides de ponction. Diggs décrit des cellules carcinomateuses dans les aspirations bronchiques. Babès, utilisant la coloration de Giemsa, donne les caractères généraux des cellules néoplasiques rencontrées dans les frottis vaginaux.

Dans le domaine urologique, en 1903 Albarran et Imbert recommandent la recherche de cellules tumorales dans l'urine devant toute hématurie de cause inconnue. Sténius en 1924, puis Heiburg en 1934, s'attachent à trouver une relation entre le degré de malignité et la structure cellulaire et nucléaire. En 1925 Parmenter jugeait avantageux d'examiner le sédiment urinaire en vue de rechercher les hématies et les cellules tumorales avant la cystoscopie.

En 1931 Mulholland étudie, le premier, la signification de la présence de cellules cancéreuses dans les sécrétions prostatiques.

Broders en 1932 crée le terme d'épithélioma « in situ ».

C'est à 1928 que remontent les premiers travaux de Papanicolaou sur le diagnostic des cancers du col utérin par les frottis vaginaux. En 1942 il publie son procédé de coloration et, en collaboration avec Traut, son étude de la cytologie vaginale normale et pathologique. Ce livre est à la base du cyto-diagnostic du cancer génital de la femme

et suscite de nouvelles recherches cytologiques dans divers domaines. Il est normal de dire avec AYRE que PAPANICOLAOU est « le véritable fondateur de la cytologie moderne ».

En 1945 PAPANICOLAOU et MARSHALL jettent les bases du cyto-diagnostic en urologie et réalisent les premiers frottis.

A partir de cette époque les techniques de cyto-diagnostic des cancers vont faire des progrès considérables car, comme le souligne DELARUE (1952), les examens usuels, cliniques, endoscopiques et biopsiques ne suffisent plus dans le dépistage systématique des cancers à un stade précoce. La cytologie constituant une méthode simple, rapide, non traumatique, donc facilement acceptée et répétée, semble un procédé de choix mais, restent à démontrer des relations solides entre histologie et éléments des frottis et à établir des statistiques cohérentes portant sur un recrutement de sujets homogène. C'est dans cette direction que vont porter les études, en particulier en urologie. CHUTE (1948) et plus tard MELAMED (1960) signalent le grand intérêt du cyto-diagnostic pour détecter les cancers intra-diverticulaires vésicaux. En 1947 LUDDEN étudie les cellules exfoliées des cancers du rein et de l'arbre urinaire supérieur. Ces études, reprises par MAC DONALD (1954), montrent la moindre fidélité du cyto-diagnostic dans le cas de cancers du rein par rapport à ceux de la vessie.

En 1952 MELICOW et HOLLOWEL parlent de cancer « in situ » de l'arbre urinaire.

ABOULKER et CHOMÉ font en 1954 une étude très détaillée et complète des problèmes de cyto-diagnostic des cancers de la vessie mais, leurs conclusions sont très réservées et ils pensent que l'on doit « laisser cette méthode dans les laboratoires de recherche et non pas tendre à en faire un procédé de diagnostic courant ». Cependant les études modernes, l'évolution de l'anatomo-pathologie sous l'impulsion de la cytologie ont permis de rendre le cyto-diagnostic urinaire beaucoup plus accessible.

En 1955 DIMETTE préconise la surveillance du bilharzien par les frottis urinaires.

CRABBE (1956) montre que dans le cas de tumeurs déjà traitées, des résultats « faux positifs » peuvent être le témoin de récidives non visibles en cystoscopies mais qui sont susceptibles de se développer secondairement. Le même auteur préconise le cyto-diagnostic pour détecter des tumeurs vésicales chez les ouvriers des industries chimiques et cela bien qu'un grand nombre d'examens soit impro-

ductif (Weyrauch, 1956). Hyman et Solomon (1958) obtiennent de meilleurs résultats si les urines sont prélevées après un exercice physique. Solomon adapte à l'étude du sédiment urinaire le filtre millipore utilisé par Seal en 1956 pour les liquides d'ascite. Cette technique est actuellement très utilisée.

Hazard (1957) et Foot (1958) montrent la difficulté de diagnostiquer des tumeurs débutantes par la cystoscopie, en particulier de les différencier avec des images de cystite, d'où l'intérêt du cyto-diagnostic.

En 1960 Mélamed étudie le développement de néoplasies vésicales chez des ouvriers soumis aux amines aromatiques et indique des cas de cytologie positive avec cystoscopie négative où la tumeur se développe avec un temps de latence.

Naib en 1961 étudie plus particulièrement le cancer du rein et obtient de bons résultats après cathétérisme urétéral. D'autres auteurs pensent au contraire que le cathéter peut détacher des lambeaux de muqueuse urétérale normale pouvant fausser l'interprétation (Wiggishoff, 1969). Lieberman en 1963 montre la nécessité d'un envahissement des calices pour obtenir un cyto-diagnostic positif dans les cancers du rein.

En ce qui concerne les néoplasmes de la prostate les résultats sont souvent décevants. Clarke et Bamford en 1960 utilisant des échantillons d'urine prélevés après massage prostatique, comme le préconisait Ferguson en 1956, signalent des chiffres meilleurs. Graham montre la difficulté de lecture des frottis et de distinguer cancer, infection, fibrose ou adénomyomatose.

Mac Farlane et Taylor en 1963, utilisant un filtre millipore, étudient 1.630 sujets et signalent 91 % de diagnostics cytologiques positifs exacts dans le cas de cancer vésical. Dans une autre étude en 1964 Mac Farlane arrive au chiffre comparable de 89,3 % et déclare que dans beaucoup de cas l'examen cytologique des urines est plus fidèle que la cystoscopie et la biopsie.

En 1964 Umiker ainsi que Riches émettent une opinion sur l'utilité et l'exactitude des frottis urinaires. Umiker en particulier pense que si le cyto-diagnostic a peu de valeur dans les cancers du rein, il y a 71,6 % de bons résultats dans les cancers de la vessie et des voies urinaires. Il base ce pourcentage sur l'étude des travaux de quatorze chercheurs dont les statistiques varient de 26,1 % à 100 %.

26,1 % pour ELWI en 1962 qui fait une étude sur le cancer vésical chez le bilharzien en Egypte, à 100 % pour HARRISSON en 1951. Les résultats faussement positifs étudiés à partir des recherches de huit groupes de travail varient de 1,3 % à 11,9 %.

*
* *

Au cours des quatre dernières années de très nombreuses communications ont été publiées :

En Allemagne, HANSCHKE fait en 1965 une étude très détaillée des frottis et de l'examen histologique. Il décrit l'utilité des examens conjoints et les anomalies apparaissant plus particulièrement dans chacune des méthodes respectives.

STOLZE en 1967 publie une étude sur 100 cas de cancers vésicaux, rénaux, prostatiques et urétéraux et aboutit à 71 % de diagnostics cytologiques confirmés.

SCHIFFER (1968) prône l'utilisation de la microscopie en contraste de phase et la coloration au bleu de méthylène.

En France, SIMATOS publie en 1967 une intéressante étude sur la cytologie des tumeurs de la vessie.

En Grande-Bretagne, en 1966, étude de POPHAM qui conclut à la valeur du cyto-diagnostic en urologie et à l'utilité pour un hôpital de posséder un laboratoire de cytologie urinaire. En 1967, CULLEN et POPHAM poursuivent et complètent la même étude et montrent l'intérêt du cyto-diagnostic des cancers des voies urinaires et de la vessie, l'intérêt moindre en ce qui concerne le rein, la prostate et les récidives.

SHADE et DALRYMPLE insistent sur l'importance du cyto-diagnostic en médecine du travail et sur le fait que cet examen peut être très précocement positif.

En Italie, ARMELI (1965) dit l'utilité du cyto-diagnostic chez les ouvriers des industries chimiques, grâce à la facilité de multiplication des examens, et sa valeur pour sélectionner les sujets devant subir une cystoscopie.

En 1966 BERTAGNOLLI envisage les possibilités et les limites du cyto-diagnostic dans la détection précoce du cancer vésical. MILANI prône l'utilisation de la microscopie à fluorescence.

Au Japon, travaux de YAMADA et de INADA sur la spécificité du cyto-diagnostic.

En U.R.S.S., Esjutina (1967) décrit l'examen du dépôt de rinçage alcoolique de la vessie et sa supériorité par rapport à l'examen du culot urinaire.

Aux Etats-Unis, en 1965, Conolly étudie les cellules exfoliées des lésions malignes et bénignes de l'épithélium urinaire.

Grabstald (1966) dans son étude note que dans un quart des cas les tumeurs vésicales sont asymptomatiques et que la cystoscopie ne révèle qu'un simple état inflammatoire. Le diagnostic peut être assuré par l'examen cytologique des urines ou des biopsies multiples, même des régions non suspectes.

En 1967 Weber propose une méthode d'autoradiographie des cellules exfoliées. Mason publie une étude encourageante du cyto-diagnostic des cancers prostatiques avec 69,8 % de résultats positifs.

En 1968 Kern donne de bons résultats pour les cancers peu différenciés. Il étudie le diamètre des noyaux des cellules néoplasiques et le considère comme un élément important du diagnostic cytologique, du moins pour les cancers peu différenciés.

Tsai considère la valeur du cyto-diagnostic et en tire des applications thérapeutiques immédiates chez des sujets suspects de récidive ayant une cytologie positive et une cystoscopie négative.

En 1969 Koss et Park insistent sur l'utilisation régulière du cyto-diagnostic en urologie.

Fisher et Wiggishoff étudient plus particulièrement les cancers de l'arbre urinaire supérieur et disent l'espoir que peut apporter la cytologie exfoliative dans le diagnostic de lésions au pronostic si sombre.

TRAVAUX PERSONNELS

A. — MATÉRIEL ET TECHNIQUE

1° Prélèvement

Chez l'homme nous avons utilisé, dans la majorité des cas, des urines émises directement dans un récipient très propre. Chez la femme des urines prélevées par cathétérisme.

Dans 25 pour cent des cas nous avons fait absorber au sujet un verre d'eau toutes les vingt minutes pendant les trois heures précédant le prélèvement.

Dans 70 pour cent des cas nous avons prélevé les urines émises au matin.

Dans 5 pour cent des cas les urines ont été prélevées par cathétérisme urétéral sélectif portant sur le rein pathologique.

2° Fixation préalable

Pour la presque totalité des cas nous avons pratiqué une fixation des urines fraîches en vue d'éviter la prolongation de la lyse cellulaire déjà commencée dans la vessie. Cette fixation a été pratiquée selon deux méthodes :

— Nous avons mélangé 100 centimètres cubes d'urine à un volume égal d'alcool éthylique à 50 pour cent.

— Nous avons mélangé 100 centimètres cubes d'urine à 12 centimètres cubes de formol du commerce. Lorsque les urines ont été traitées par filtre millipore cette fixation au formol nous a donné d'excellents résultats sans altérations du filtre.

3° Concentration étalement

Les urines déjà fixées ont été concentrées au moyen de deux méthodes :

a) Par centrifugation : la totalité des urines a été placée dans un tube de 250 cc et centrifugée à 2000

tours/minute pendant dix minutes. Après rejet du liquide surnageant, le culot a été redissout avec délicatesse dans 10 cc de solution aqueuse d'albumine de blanc d'œuf à 2 pour cent. Une dernière centrifugation dans un tube de 20 cc à 2000 tours/minute permet d'obtenir un culot d'abondance variable.

Après rejet de la solution albumineuse surnageante le culot est aspiré au moyen d'une pipette de diamètre réduit, puis rejeté sur une ou plusieurs lames préalablement enduites d'albumine de blanc d'œuf. Ces étalements sont immédiatement immergés dans une solution d'alcool éthylique à 95° et d'éther à parties égales.

b) Par la méthode de filtration : nous avons utilisé cette technique lorsque la quantité d'urines était faible, en particulier dans les cas de cathétérisme urétéral avec séparation des urines des deux reins.

L'appareillage comprend un matériel de filtration sous vide et des filtres.

Nous avons utilisé des filtres millipores blancs SM WP 019 OR de 19 mm sur 42 mm, avec une porosité de 3,00 microns. Pour chaque prélèvement nous avons noté, au graphite noir, le numéro correspondant en bordure du filtre, côté largeur.

L'appareillage se décompose en plusieurs parties :

— Un buchner en acier inoxydable avec joint torique. Il s'agit d'un récipient cylindrique dont le fond intérieur est concave et la base externe rigoureusement plane. Le fond est percé d'un orifice rectangulaire.

— Un entonnoir dont la partie supérieure est fermée par un filtre en verre grillé et dont le tube inférieur s'adapte à un bouchon de néoprène permettant sa jonction avec une fiole à vide, elle-même reliée à une pompe à vide.

— Le récipient en acier inoxydable et l'entonnoir sont maintenus solidaires par une pince de serrage facilement mobile.

La technique de filtration a été la suivante :

— Le filtre millipore marqué, est placé, numéro en haut, sur le filtre grillé. Le buchner est posé par-dessus de manière à ce que l'orifice rectangulaire de son fond corresponde au filtre.

— La pompe à vide est mise en marche à une pression de moins de 25 mm de mercure. Après

épuisement du liquide les cellules sont fixées par filtration d'alcool éthylique à 95°.

— Puis la pince de serrage est ouverte et le filtre prélevé avec délicatesse est immergé dans une cuve contenant de l'alcool éthylique à 95°. La préparation est alors disponible pour la coloration.

4° Fixation

Elle ne présente pas de difficultés. Après étalement du culot de centrifugation de la totalité des urines prélevées, les lames, préalablement numérotées par gravure au diamant, sont immergées dans la solution habituelle d'alcool éthylique à 95° et d'éther sulfurique à parties égales. La fixation doit être prolongée pendant 60 minutes minimum avant coloration.

Lorsque le culot est particulièrement abondant, nous avons obtenu en remplissant le tube de centrifugation par de l'acétone pur, une coagulation des cellules imprégnées par l'albumine de blanc d'œuf. Ceci dans 20 pour cent des cas. Cet agglomérat se détache spontanément du fond du tube après 4 à 5 bains successifs d'acétone étalés sur 24 heures et, constitue un bloc compact. Il peut alors être mis à l'étuve à paraffine puis inclus et soumis à des coupes sériées selon la technique histologique banale.

Les filtres millipores, après aspiration et dépôt des cellules, sont laissés en place et nous avons filtré à travers eux quelques centimètres cubes d'alcool à 95°. La pince de serrage est enlevée, le récipient en acier retiré, puis le filtre prélevé avec précaution et immergé dans une cuve contenant de l'alcool éthylique à 95°.

5° Coloration

Nous avons utilisé la technique classique de Papanicolaou à l'hématoxyline de Harris, différenciée à l'eau chlorhydrique à 0,5 pour cent, suivie d'une coloration à l'OG 6 et à l'EA 50.

Depuis plusieurs années nous utilisons des colorants bien codifiés dont la composition est la suivante :

a) Coloration nucléaire par l'hémalun acide de Meyer : on dissout 1 gramme d'hématoxyline dans 500 cc d'eau distillée, à chaud, mais sans bouillir. Après dissolution ajouter 50 grammes d'alun de potassium pur.

Après refroidissement ajouter la solution suivante préparée extemporanément :

Iodate de sodium	:	0,20 gr
Eau distillée	:	50 cc

Immédiatement après ce mélange ajouter une solution fraîche faite de :

Hydrate de chloral	:	50 gr
Eau distillée	:	400 cc
Acide citrique	:	1 gr

Cet hémalun fournit en quatre minutes une coloration chromatinienne fine, constante, sans différenciation et la plus durable.

b) Coloration cytoplasmique : c'est un dérivé du colorant de Shorr qui est utilisé. Ce colorant est composé en mélangeant successivement :

— Alcool à 50 pour cent	:	200 cc
— Ecarlate Biebrich	:	0,5 g
— Orange G	:	0,5 g
— Vert de méthyle	:	0,5 g
— Acide phosphotungstique	:	0,5 g
— Acide phosphomolybdique	:	0,5 g
— Acide acétique	:	1 cc

Ce colorant aboutit à des teintes bien différenciées mais pâles au niveau du cytoplasme.

La technique proprement dite est simple.

a) Pour les étalements sur lame :

— Amener les frottis de l'alcool éther à l'eau courante en passant par des bains d'alcool à 80° puis à 70°.

— Laver à l'eau distillée, soigneusement.

— Immerger dans l'hémalun de Mayer pendant 4 minutes.
Mettre à l'eau courante pendant 5 minutes.

— Plonger dans une solution de carbonate de lithium dans de l'eau simple pendant 2 ou 3 secondes en vue d'obtenir un blémissement des noyaux.

— Laver à l'eau courante pendant 5 minutes.

— Immerger dans le colorant cytoplasmique complexe pendant 2 minutes.

— Rincer rapidement à l'eau distillée.

— Monter par les alcools à 70, 90, 100°, puis deux bains de xylol pur.

— Montage au baume avec lamelle.

Cette technique présente l'avantage d'être automatique et ne donne jamais de surcoloration. Elle ne nécessite pas, en particulier, de différenciation après le temps de coloration des noyaux.

Les teintes cytoplasmiques et des plages de coagulum séro-muqueux sont pâles. Le repérage des noyaux hyperchromatiques est très facile car ils tranchent nettement sur le fond de la préparation.

b) Pour les filtres millipores :

— Ils sont conservés 1 à 2 heures dans la cuve d'alcool éthylique à 95° puis transportés l'un après l'autre dans des boîtes de Pétri de petit diamètre constituant une batterie identique à celle utilisée pour colorer les frottis sur lame.

— Notre colorant nucléaire est identique mais le colorant cytoplasmique est dilué de moitié par de l'alcool à 50°.

— La seule difficulté est représentée par l'obligation de rendre les filtres transparents à la lumière. Dans ce but les bains d'alcool éthylique absolu doivent être de 10 minutes et ceux de xylol de 30 minutes.

— Après ces temps le montage est effectué de la façon suivante : on dépose une volumineuse goutte de baume sur une lame puis, on place le filtre face numérotée, c'est-à-dire face cellulaire, en haut. Une deuxième goutte de baume est déposée et enfin une lamelle de 24 × 50 mm. A la pression le baume doit largement déborder de la limite du filtre et combler l'espace périphérique entre lame et lamelle.

c) Pour les coupes histologiques de culot après inclusion, nous avons utilisé la technique de coloration préconisée pour les étalements sur lame sans aucune modification ni des temps ni des solutions.

En vue de simplifier les manipulations, toutes nos colorations cytologiques, à l'exception des millipores, sont effectuées grâce à un appareil automatique à deux étages comprenant 23 bacs, de la marque Shandon Eliott.

6° Examen microscopique

Les lames ont été examinées au microscope Wild à 360 de grossissement pour le repérage des éléments dysplasiques

évidents et des placards cellulaires, puis à des grossissements supérieurs en vue de préciser la cytologie fine des cellules desquamées.

La mesure des diamètres nucléaires et nucléolaires est effectuée grâce à un oculaire micrométique Wild à losanges donnant une précision de l'ordre du micron.

B. — STRUCTURE HISTOLOGIQUE DE L'APPAREIL URINAIRE

Cette appareil comprend :

— le tube urinifère qui représente l'unité histologique formant la plus grande partie du parenchyme rénal ;
— les voies excrétrices qui débutent dans la zone hilaire du rein.

Nous nous bornerons à exposer la structure de l'épithélium qui constitue le revêtement interne de ces différentes portions.

1° Le tube urinifère

Il débute par la chambre urinaire qui prend part à la constitution du corpuscule de Malpighi. Cette chambre est limitée par deux feuillets.

a) *le feuillet viscéral de la capsule de Bowmann*
Il repose sur une membrane basale continue. Il est constitué par une seule assise de cellules très différenciées, larges, à noyau ovalaire enrobé par un cytoplasme peu abondant : ce sont les podocytes présentant en microscopie électronique des expansions ou procers major se résolvant en procers minor beaucoup plus grêles. Entre ces pieds cytoplasmiques qui adhèrent à la vitrée, se situent les chambres de filtration.
Ce feuillet épouse étroitement les irrégularités du flocule vasculaire constitué par des capillaires à endothélium perforé de pores. Ces capillaires se spiralisent autour d'axes mésenchymateux qui constituent le mésangium émané du lacis ou coussinet polaire situé au pôle vasculaire du corpuscule.

b) *le feuillet pariétal de la capsule de Bowmann*
Il repose sur la vitrée. Il est formé de cellules plates très étalées polygonales à rapport nucléo-plasmatique faible.

c) *le tube contourné proximal*
de lumière régulièrement calibrée il est circonscrit par une vitrée sur laquelle reposent les NEPHROCYTES. Cette cellule prismatique de 20 à 25 microns de hauteur possède un noyau sphérique, turgescent, hydropique renfermant de fines croutelles de chromatine et un petit nucléole. On compte 5 à 6 néphrocytes sur une coupe transversale..
Le pôle apical se caractérise par une bordure en brosse faite de très nombreuses microvillosités. Au pôle basal, se différencient les bâtonnets de Heidenhain qui correspondent à un chondriome orienté. Cette disposition est liée à la présence de replis à double paroi, parallèles entre eux, provenant de l'invagination de la membrane cytoplasmique du pôle basal.

d) *l'anse grêle de Henle*
de diamètre réduit, circonscrite par une vitrée, elle est formée de cellules aplaties en forme de dalles avec un léger renflement correspondant au noyau.

e) *le tube contourné distal*
Son revêtement est identique pour sa portion rectiligne et sa portion contournée.
Il est constitué par des cellules prismatiques basses ou cubiques reposant sur une vitrée. On compte 8 à 10 cellules sur une coupe transversale. Les pôles apicaux sont dépourvus de bordures en brosse mais ils sont circonscrits par un réseau particulièrement net de bandelettes obturantes.
On retrouve au pôle basal les bâtonnets de Heidenhain identiques à ceux observés dans le tube proximal.

f) *le tube de Bellini*
C'est un segment excréteur. La lumière beaucoup plus importante que pour les segments précédents est limitée par 8 à 20 cellules sur une coupe transversale. Les cellules cubiques à l'origine du tube deviennent cylindriques. Le noyau basal est sphérique. Il peut être double. Le cytoplasme clair autour du noyau apparaît plus dense à la phériphérie, spécialement au niveau du pôle apical où se différencie une cuticule cholestérénique.
A proximité de la papille, sommet de la pyramide de Malpighi faisant saillie dans la lumière d'un petit calice, l'épithélium du tube de Bellini se stratifie. Parmi les cellules superficielles apparaissent quelques cellules muqueuses caliciformes.

2° Les voies urinaires

Malgré la diversité des ébauches prenant part à leur constitution, le plan de structure des voies urinaires est assez uniforme en vue de l'excrétion de l'urine.

Leur paroi est constituée par une muqueuse et un dispositif moteur sous-jacent :

— La muqueuse comprend un épithélium et un chorion :
  + l'épithélium est toujours stratifié. Il se caractérise par deux particularités :
    — les cellules constituant son assise superficielle présentent souvent d'un côté de la lumière une condensation cytoplasmique mince ayant la valeur d'une cuticule et assurant l'imperméabilité du conduit. En réalité il ne s'agit pas d'une cuticule vraie. En effet, la membrane cytoplasmique est doublée par une couche fibreuse adhérente au feuillet dense externe. Cette couche est formée de fibrilles implantées perpendiculairement et correspond à une muco-protéine riche en uro-mucoïde qui est un polysaccharide acide ;
    — la membrane basale sur laquelle repose cet épithélium est moins bien individualisée que pour les tubes susjacents intrarénaux.
  + le chorion, riche en fibres élastiques, renferme d'importantes formations vasculo-nerveuses et en particulier un riche réseau de capillaires sanguins immédiatement sous-épithéliaux.

— Le dispositif moteur est fondamentalement représenté par une couche musculaire lisse interne longitudinale et une couche externe circulaire.

— En dehors la paroi est doublée par une tunique adventicielle conjonctive.

Nous allons envisager successivement l'étude de l'épithélium des voies excrétrices urinaires.

a) *Calices, bassinet et uretères*

L'épithélium comporte :

+ une couche basale formée par une seule rangée de cellules petites et arrondies, possédant un noyau riche en chromatine et un cytoplasme peu abondant et sombre.

+ une couche moyenne formée par plusieurs assises de cellules plus volumineuses polyédriques, à limites bien dessinées, possédant un noyau central arrondi plus clair et un cytoplasme chromophobe qui se condense à la périphérie de la cellule. Vers la surface, les cellules de cette couche prennent un aspect piriforme avec une extrémité superficielle globuleuse et une extrémité profonde effilée : ce sont les « cellules en raquettes ».

+ une couche superficielle formée par une assise de cellules bien particulières : ce sont les « cellules recouvrantes » aplaties mais étendues recouvrant plusieurs cellules de l'assise sous-jacente. Leur face profonde présente des dépressions où viennent se loger les têtes des cellules en raquettes. Ces éléments possèdent un ou plusieurs noyaux. Le cytoplasme clair se condense en surface. Il peut parfois renfermer quelques enclaves protidiques.

b) *Vessie*

L'épithélium vésical est remarquable par son extraordinaire plasticité lui permettant de s'adapter aux variations de volume de la vessie :

+ à l'état de dilatation cet épithélium est mince et ne dépasse pas 50 microns d'épaisseur. Il est formé par deux couches de cellules :

  — une couche profonde comportant une assise de cellules polyédriques, à limites nettes, pourvues d'un noyau arrondi et d'un cytoplasme clair ;

  — une couche superficielle comportant une seule assise de grosses cellules recouvrantes, aplaties, possédant un ou plusieurs noyaux. Le cytoplasme, plus chromatique, est pourvu en surface d'une condensation correspondant à la structure fibrillaire muco-protéique précédemment décrite.

+ à l'état de contraction, l'épaisseur de l'épithélium augmente et peut dépasser 100 microns. Sa couche profonde paraît formée de 5 à 6 assises de cellules par suite de l'étirement des corps cellulaires avec un pôle superficiel globuleux en forme de dôme et un pied s'amincissant progressivement pour donner l'aspect en raquette déjà décrit. La couche superficielle voit ses cellules devenir globuleuses avec une surface en saillie.

c) *Urètre*

— Chez l'homme :

L'épithélium présente une structure variable suivant l'étage envisagé :

+ au niveau de l'urètre prostatique, membraneux et spongieux, l'épithélium est prismatique, stratifié, reposant sur une membrane basale épaisse. Il comprend en profondeur des cellules globuleuses à noyau arrondi. En surface les cellules deviennent régulièrement prismatiques, hautes, avec un noyau allongé en boudin.

+ au niveau de la fosse naviculaire, l'épithélium devient malpighien, pavimenteux, stratifié avec une assise de cellules basales correspondant à l'assise génératrice, 5 à 6 assises de cellules polyédriques répondant à la couche filamenteuse et, en surface, des cellules pavimenteuses desquamant isolément sans kératinisation de type épidermoïde.

A l'épithélium urétral sont annexées des glandes de deux types :

+ les glandes intra-épithéliales. Elles se localisent surtout dans les lacunes de Morgagni où l'épithélium s'abaisse pour n'être plus représenté que par une seule rangée de cellules volumineuses. Ces éléments cylindro-côniques possèdent un noyau basal aplati. Le cytoplasme alvéolaire, clair, renferme du mucus.

+ les glandes extra-épithéliales ou glandes de Littre. Elles sont tubulo-acineuses, situées dans le chorion de la muqueuse, les acini sont constitués par une seule assise de cellules cylindriques muqueuses à pôle apical fermé.

Au niveau de l'urètre prostatique débouchent les canaux des acini glandulaires de la prostate.

Bien que la prostate sorte du cadre de notre étude, on peut rencontrer dans les urines des cellules épithéliales desquamées à partir de cette glande.

Brièvement nous signalerons que, du point de vue épithélial, on observe :

— les alvéoles sécréteurs :

Ces cavités anfractueuses sont limitées par une vitrée qui supporte un épithélium formé de deux assises cellulaires :

* les cellules basales constituent une couche discontinue. Ce sont des éléments aplatis possédant un noyau ovalaire. Le cytoplasme homogène renferme quelques enclaves glycogéniques ;

* les cellules superficielles sont cylindriques au niveau des replis et hautes de 25 à 60 microns. Elles deviennent cubiques dans l'intervalle des replis et leur hauteur ne dépasse pas 20 microns. Leur noyau est arrondi ou ovoïde, possède un à deux nucléoles, et présente souvent normalement des plis et des plans de fissuration.

Le cytoplasme des cellules prostatiques est clair. Le chondriome est abondant et les enclaves nombreuses. On y trouve des grains protidiques riches en fonction SH, des graisses neutres, et des lipides de type phosphatide et cholestérine. Les polysaccharides sont présents. Ces cellules sont remarquablement riches en phosphatase acide.

Rappelons que la lumière des alvéoles prostatiques renferme des grains de sympexion de nature protidique formés de strates concentriques. L'imprégnation de ces formations par des sels calcaires est fréquente.

— les conduits excréteurs :

l'épithélium repose sur une vitrée et comprend :

Une assise profonde et discontinue de cellules basales aplaties plus volumineuses qu'au niveau des alvéoles.

Une assise superficielle de cellules cylindriques sans différenciation glandulaire.

Dans leur portion terminale, les conduits excréteurs sont revêtus par un épithélium prismatique stratifié de type urétral.

— Chez la femme :

L'épithélium repose sur une membrane basale nette. Il est prismatique stratifié. Au voisinage de la vessie il est de type vésical. Près du méat, il devient pavimenteux stratifié.

Less glandes de Skennes, situées dans le chorion de la muqueuse, débouchent près du méat. L'épithélium qui revêt leur partie profonde présente une différenciation sécrétoire de nature muqueuse.

C. — RAPPEL HISTO-PATHOLOGIQUE

Nous avons adopté la classification suivante empruntée à Gouygou.

1° Tumeurs du rein

A) *Tumeurs bénignes :*

1° De nature épithéliale :

a) *L'adénome.* Cette tumeur arrondie, non encapsulée, se localise dans la corticale et présente une structure trabéculo-alvéolaire. Elle est constituée par des cellules claires faiblement acidophiles qui peuvent prendre une disposition tubulaire avec évolution papillaire sous forme de végétations à stroma plus ou moins fibrosé.

b) *Les adénomes basophiles à foyers mutiples.* Ils se répartissent sans systématisation dans tout le parenchyme et sont constitués par des tubes à la lumière parfois festonnée par des cellules basophiles de petit diamètre.

2° De nature conjonctive :

a) *Le fibrome.* De localisation variable il est constitué par des faisceaux de collagène à disposition plexiforme et renferme des fibrocytes en nombre variable.

b) *Les léiomyomes.* Sont représentés par de petits nodules multiples habituellement sous-capsulaires. Ils peuvent à l'opposé former une volumineuse tumeur juxta-pyélique. Ce type de tumeur est constitué par des fibres musculaires lisses disposées en faisceaux d'orientation variable. On n'observe aucune anomalie nucléaire.

c) *Le lipome.* De localisation sous-capsulaire est une tumeur bien limitée formée d'adipocytes adultes, volumineux, constituant des lobules agglomérés.

d) *Le fibro-myo-lipome.* Est une tumeur arrondie, encapsulée. Elle est constituée par des cellules myoïdes allongées, disposées en fascicules orientés en tous sens. La masse myoïde est pénétrée par des formations vasculaires nombreuses à la lumière large et à paroi mince souvent de type musculaire. On observe enfin des îlots d'adipocytes et des cellules volumi-

neuses à cytoplasme spumeux. Ce type correspondrait à un dysembryome relevant d'une évolution dysgénétique d'éléments du blastème métanéphrogène.

e) *L'hémangiopéricytome.* Cette tumeur, de petit diamètre, renferme des capillaires de type adulte, régulièrement espacés. Ces derniers sont entourés par des cellules disposées en plusieurs couches concentriques. Il s'agit de péricytes fusiformes à cytoplasme éosinophile possédant un ou plusieurs noyaux. Ces éléments sont répartis dans un stroma conjonctif banal renfermant un réseau régulier de fibres de réticuline.

f) *Le lymphangiome.* Renferme des cavités vasculaires de diamètre variable à contenu clair, séreux, théoriquement dépourvu d'hématies. L'intérieur des lacunes vasculaires est, le plus souvent, tapissé par un endothélium continu. Ces éléments se développent dans un tissu conjonctif peu abondant et relativement peu fibrillaire.

B) *Tumeurs malignes primitives :*

1° De nature épithéliale :

a) *L'adéno-carcinome à cellules claires ou hypernéphrome ou tumeur de Grawitz* (2 pour cent des tumeurs de l'adulte). Cette tumeur macroscopiquement hétérogène avec des cavités à contenu gélatiniforme présente un intérêt cytologique car elle s'étend parfois localement jusqu'aux voies excrétrices, en particulier au niveau des calices.

De structure trabéculaire elle est constituée par des cellules claires caractéristiques. Ces éléments, de forme polygonale par pression réciproque, possèdent une membrane cytoplasmique très nette parfaitement soulignée. Le cytoplasme abondant, chromophobe, s'avère riche en enclaves glycogéniques et lipidiques. On observe souvent des cellules moins volumineuses possédant un cytoplasme acidophile et formant des tubules et des végétations. Les noyaux, de diamètre réduit par rapport à la masse cytoplasmique, possèdent une chromatine dense. Les mitoses sont exceptionnelles. Les cordons cellulaires néoplasiques peuvent se creuser parfois d'une cavité et prendre une structure trabéculo-alvéolaire. Ils sont environnés

par un tissu conjonctif lâche renfermant des fibres de réticuline et de collagène ainsi que de nombreux capillaires.

b) *L'épithélioma bellinien.* Il s'agit d'une tumeur formée de tubes réguliers tassés les uns contre les autres. La lumière bien identifiable est bordée par une ou plusieurs couches de cellules prismatiques à cytoplasme chromophile. Ces éléments sont séparés par quelques cloisons conjonctives minces renfermant de rares capillaires sanguins.

c) *L'oncocytome.* Les travées néoplasiques sont formées de cellules polygonales à cytoplasme acidophile pratiquement dépourvu de glycogène. Les cordons, souvent organisés autour de cavités vides, sont séparés par des axes grêles conjonctivo-vasculaires.

d) *Le néphroblastome ou adénocarcinome embryonnaire ou tumeur de Wilms* (20 pour cent des tumeurs de l'enfant). Cette tumeur est constituée par des nappes de cellules fusiformes indifférenciées et des zones à différenciation tubuliforme. On observe, en outre, des ébauches de glomérules incomplètement développés à flocule vasculaire souvent atrophié. Ces éléments néoplasiques sont séparés par un conjonctif lâche souvent œdémateux. Ce dernier peut renfermer des fibres musculaires lisses en faisceaux, des fibres musculaires striées plus ou moins différenciées et des éléments cellulaires correspondant à des neuroblastes. La substance fondamentale du tissu conjonctif peut présenter une différenciation de type chondroïde.

2° De nature conjonctive :

a) *Le fibrosarcome.* La tumeur est constituée par des fibroblastes et des faisceaux de collagène à disposition plexiforme. Les éléments cellulaires présentent des dysplasies nucléaires souvent marquées, avec parfois des monstruosités importantes. Les nucléoles sont volumineux et constants. Les mitoses sont nombreuses.

b) *Le léiomyosarcome.* Comprend des faisceaux entrelacés de fibres musculaires lisses peu différenciées. Les noyaux allongés, volumineux, montrent un degré de polymorphysme remarquable et certains sont très monstrueux. Les nucléoles sont proéminents et constants. On observe parfois des mitoses.

c) *Les rhabdomyosarcomes.* Ils peuvent répondre à deux types :

— le rhabdomyosarcome alvéolaire ou embryonnaire est formé de logettes conjonctives renfermant des cellules riches en dysplasies nucléaires.

— le rhabdomyosarcome polymorphe renferme des groupes cellulaires qui correspondent à des cellules en raquettes, des cellules rubanées, des cellules étoilées éosinophiles à noyau central et des cellules multinucléées à cytoplasme vacuolisé et granuleux. Ces éléments, riches en enclaves glycogéniques, renferment des myofibrilles caractéristiques.

d) *Le liposarcome.* La tumeur est constituée par un tissu myxosarcomateux formé de cellules étoilées englobées dans une substance fondamentale abondante. On observe des amas de cellules graisseuses jeunes. L'examen de la tumeur en congélation montre une abondante charge en lipides.

C) *Tumeurs malignes secondaires :*

Dans la grande majorité des cas il s'agit de métastases à distance de tumeurs primitives provenant de carcinomes bronchiques, d'épithéliomas glandulaires mammaires, d'épithéliomas thyroïdiens, hépatiques, cervico-utérins et vésicaux.

Les hémopathies malignes donnent fréquemment des infiltrations au niveau du conjonctif rénal inter-tubulaire. De même la maladie d'Hodgkin et les myélomes plasmocytaires. Dans les leucémies, le tissu intersticiel peut être massivement infiltré par des cellules leucosiques. Leur nombre peut être tel que les glomérules et les tubes comprimés subissent une véritable involution.

2° Tumeurs du bassinet et de l'uretère

A) *Tumeurs bénignes :*

a) *Le polype.* La tumeur est constituée par un axe conjonctif digitiforme richement vascularisé, revêtu par un épithélium de type urinaire sensiblement normal, plus souvent aminci qu'hyperplasique.

b) *L'angiome circonscrit* et *l'angiome diffus.* Sont constitués par des arborisations vasculaires localisées

dans la muqueuse et formés de larges éléments veineux entourés par un tissu fibreux orienté, d'importance variable.

c) *Le fibrome.* Identique du point de vue histologique à celui du rein, se localise dans la sous-muqueuse.

d) *Le léiomyome.*

e) *Le lipome.*

f) *Le papillome.* La tumeur exophytique est constituée par des axes conjonctivo-vasculaires grêles, papillaires, végétants, revêtus par un épithélium de type urinaire d'épaisseur normale. La membrane basale est régulière. Les cellules basales de l'assise génératrice sont perpendiculaires à cette vitrée. La couche superficielle de l'épithélium répond à des cellules en raquette sans dysplasie nucléaire ni métaplasie épidermoïde.

B) *Tumeurs malignes primitives :*

a) *L'épithélioma* ou *carcinome.* Le pied d'implantation de ce type de tumeur est large et les végétations compactes et coalescentes ont une nette tendance à la friabilité.

L'épithélium est bouleversé avec disparition de la régularité des assises cellulaires. Les cellules ont des noyaux irréguliers avec hyperchromaticité et dysplasie chromatinienne de répartition. Les mitoses ne sont pas rares et peuvent être observées dans toute l'épaisseur de l'épithélium.

A un stade plus évolué, les critères cytologiques de malignité deviennent encore plus évidents avec, en outre, apparition de nombreuses mitoses souvent anormales. La vitrée est nettement discontinue avec des solutions de continuité occupées par des cordons épithéliomateux infiltrant le chorion.

b) *L'épithélioma à stroma remanié.* Est constitué par un stroma polymorphe de type myxoïde, chondroïde ou fibreux renfermant des plages épithéliomateuses souvent anaplasiques.

C) *Tumeurs malignes secondaires :*

A l'exception de métastases vraies provenant de l'estomac, des bronches, du sein, du rein, de la prostate et du

pancréas, il s'agit habituellement d'extension à partir de tumeurs de voisinage. Le point de départ peut être rénal, cervical utérin, prostatique et plus rarement rectal. Les hémopathies n'ont pas habituellement de traduction clinique de cette localisation.

3° Tumeurs de la vessie

A) *Tumeurs bénignes :*

Nous retrouvons comme pour les voies urinaires hautes :

a) *Les polypes.* Localisés préférentiellement dans la région du trigone et du dôme de la vessie. Ils sont revêtus par un épithélium de type urinaire parfois aminci ou à l'opposé régulièrement prolifératif.

b) *Les papillomes.* Ils sont constitués par un axe conjonctif central, plus ou moins ramifié et papillaire, souvent angiomateux. Les végétations du chorion sont revêtues par un épithélium de type vésical mais les cellules sont plus volumineuses et disposées en un nombre supérieur d'assises. Cependant ces dernières demeurent régulières et on n'observe aucune dysplasie nucléaire.

c) Outre les lipomes, fibromes, myomes, myxomes et angiomes de type caverneux, on peut trouver des neurinomes typiques avec dispositif palissadique caractéristique.

d) Enfin la vessie peut être le siège de dysembryoplasies représentées par des kystes dermoïdes ou même par un tératome de structure complexe renfermant des dérivés ectodermiques et mésenchymateux.

B) *Tumeurs malignes primitives :*

1° Tumeurs épithéliales :

a) *L'épithélioma papillaire.* La majorité des auteurs inclue dans ce groupe le papillome qu'ils considèrent comme potientiellement malin. La tumeur de structure identique à celle du papillome se différencie par la présence d'anomalies nucléaires parfois très marquées et d'un nombre souvent important de mitoses, la plupart du temps réparties dans toute l'épaisseur de l'épithélium.

On observe en outre à un stade plus avancé des cordons envahissant les axes conjonctifs et le chorion.

b) *L'épithélioma de type malpighien spino-cellulaire.* Il correspond au « squamous carcinoma » des Anglo-Saxons. La tumeur est constituée par des cordons cellulaires néoplasiques riches en monstruosités et mitoses, et renferme des globes cornés orthokératosiques.

c) *L'adéno-carcinome.* La tumeur est constituée par des glandes régulières simulant fréquemment un adénocarcinome intestinal. Les dysplasies nucléaires sont marquées et l'activité cinétique élevée. Certaines glandes dilatées possèdent une lumière riche en produits muqueux.

d) *Le carcinome indifférencié ou solide ou diffus.* Il est formé par des plages de cellules isolées à noyaux volumineux riches en mitoses. Ces éléments sont arrondis et peuvent évoquer un réticulo-sarcome. Parfois le monomorphisme est tel que la tumeur ressemble à un lymphosarcome. Enfin les cellules peuvent prendre un aspect fusiforme et évoquer un sarcome fibroblastique.

2° Tumeurs malignes non-épithéliales :

Nous retrouvons des tumeurs déjà décrites telles que le fibro-sarcome, le myxo-sarcome, le chondro-sarcome ou l'ostéo-sarcome. On observe encore des tumeurs musculaires type léiomyosarcome ou rhabdomyosarcome.

C) *Tumeurs malignes secondaires :*

Il s'agit d'extension à partir de tumeurs situées au voisinage de la vessie.

a) Le cancer du col utérin envahit à un stade avancé le col vésical et s'ulcère en surface.

b) Le cancer du sigmoïde et du rectum gagne la paroi vésicale.

c) Les tumeurs du caecum et de l'appendice peuvent adhérer à la vessie et envahir sa paroi.

d) Le cancer de la prostate aboutit souvent à une infiltration du col vésical.

4° Tumeurs de l'urètre

A) *Tumeurs bénignes :*

a) *Condylome de l'urètre antérieur.* Les axes conjonctifs œdématiés et surinfectés sont revêtus par un épithélium hyperacanthosique et hyperkératosique avec hyperplasie des crêtes papillaires.

b) *Papillome de l'urètre postérieur.* Sa structure est identique à celle des tumeurs du même type précédemment décrites.

c) *Fibrome de l'urètre féminin.* Il présente une constitution banale et classique.

B) *Tumeurs malignes primitives :*

a) *Les carcinomes primitifs de l'urètre.* Ils sont habituellement de type papillaire avec dysplasies nucléaires et mitoses nombreuses.

b) *Les sarcomes fibroblastiques.*

c) *Les naevo-carcinomes.* Les cellules malignes sont réparties en alvéoles, en nids, séparés par un stroma conjonctif peu abondant. Elles sont riches en monstruosités nucléaires avec nucléole volumineux. La charge en pigment mélanique est variable et parfois même absente.

D. — CYTOLOGIE URINAIRE BÉNIGNE

1° Culot urinaire chez le sujet normal

En dehors de tout état pathologique, les urines renferment quelques polynucléaires non altérés et isolés, des hématies très exceptionnelles, et aucun germe. Des cristaux de nature variable sont rencontrés plus fréquemment : oxalates, phosphates, urates.

Du point de vue épithélial les cellules sont rares et répondent à deux types :

a) Les cellules superficielles de l'épithélium urinaire transitionnel :

Elles peuvent desquamer soit isolées, soit en microplacards. Ce sont de grandes cellules bien limitées de forme polyédrique, de 35 à 100 microns de diago-

nale. Le noyau est sphérique, toujours clair, central, avec une chromatine micro-granuleuse régulière et floue. Ces éléments possèdent souvent deux noyaux et parfois plus.
Le rapport nucléo-plasmatique est très bas par suite de l'abondance du cytoplasme.
Le cytoplasme est basophile, pâle, à limite périphérique bien soulignée.

b) Les cellules intermédiaires, dites « en dôme ».
Ces éléments, de 20 à 35 microns de diamètre, de forme grossièrement ovalaire, possèdent un noyau volumineux, sphérique, de 12 à 17 microns, à membrane nucléaire bien marquée. La chromatine bien visible est constituée par des mottes chromatiniennes bien individualisées, régulièrement réparties dans le suc nucléaire.
Le cytoplasme présente un bord concave, clair, et un bord convexe sombre donnant l'aspect dit « en chapeau de gendarme ».
Il faut noter que ces cellules desquamées de l'épithélium transitionnel urinaire présentent des signes parfois importants de cytolyse.
Les bords périphériques de la cellule deviennent flous avec microvacuolisation du cytoplasme de type hydropique.

2° Culots urinaires dans les processus inflammatoires

Ils se caractérisent par :

a) Une augmentation des éléments cellulaires de nature inflammatoire représentés principalement par des polynucléaires neutrophiles. Ces derniers présentent des signes de cytolyse plus ou moins avancée avec caryolyse.
L'augmentation du nombre de polynucléaires peut aboutir à un culot purulent pratiquement pur.

b) L'apparition de lymphocytes et de volumineux histyocites à cytoplasme spumeux. Ces éléments sont toujours relativement rares.

c) La présence de globules rouges. Leur nombre est augmenté. Suivant la hauteur du processus ulcératif, ils seront soit difficilement identifiables avec hémolyse d'intensité variable, soit parfaitement conservés lorsqu'ils proviendront de l'étage sous-vésical des voies urinaires.

Cependant, lorsque le processus hémorragique est très abondant des hématies florides seront retrouvées dans les urines.

d) Une flore microbienne d'abondance variable mais parfaitement visible grâce à l'utilisation de notre coloration.

e) Une desquamation très fortement accrue des éléments épithéliaux. Ces éléments desquament soit isolément soit sous forme de placards d'étendue variable.

Nous allons envisager l'étude de ces cellules, en essayant de préciser les caractères cytologiques propres à chaque étage.

* Cellules provenant du tube contourné du rein :

Ces néphrocytes mobilisés mesurent de 7 à 15 microns de diamètre. Le rapport nucléo-plasmatique est élevé. Le noyau est rond, clair, à chromatine microgranuleuse et possède un petit nucléole. Le cytoplasme basophile prend parfois un aspect microgranuleux. Il est dépourvu d'enclaves.

Ces éléments peuvent se grouper en placards et leur forme devient alors régulièrement polyédrique.

Ils peuvent enfin, dans les cas de néphrite aiguë en particulier, prendre part à la constitution de cylindres soit épithéliaux, soit granulo-épithéliaux.

Ce cylindre a une structure micro-granuleuse provenant de l'involution et de la désintégration des néphrocytes. Au sein de cette masse, on peut très souvent retrouver quelques cellules épithéliales conservées avec un noyau identifiable.

* Tubes de Bellini, calices, bassinets, uretères et vessie.

On peut observer :

— des cellules basales, petites, arrondies, possédant un noyau riche en chromatine, volumineux. Le cytoplasme est peu abondant, chromophile et basophile. Le rapport nucléo-plasmatique est donc élevé.
Ces cellules mesurent de 10 à 15 microns de diamètre.

— des cellules intermédiaires de 20 à 35 microns, déjà décrites.

— des cellules superficielles de 35 à 100 microns.

* Urètre chez l'homme.

— Pour l'étage prostatique supérieur la cytologie est identique aux portions sus-jacentes. Il faut cependant noter la possibilité d'une mobilisation de cellules épithéliales à partir de la glande prostatique

Ce sont des cellules cubiques ou polyédriques, parfois cylindriques et en flammèche. Leur hauteur va de 20 à 50 microns environ. Le noyau est arrondi ou ovoïde et possède le plus souvent deux nucléoles. La chromatine est finement grenue. Ces noyaux sont souvent incomplètement clivés par des plis transversaux de la membrane nucléaire.

Le cytoplasme est clair mais est riche en grains protidiques, en lipides et en polysaccharides qui ne peuvent être visualisés que par des réactions histiochimiques appropriées.

— Au niveau de l'urètre prostatique inférieur, l'urètre membraneux et l'urètre spongieux, les cellules desquamées sont prismatiques, hautes, en microplacards palissadiques, avec des noyaux très allongés parallèles les uns aux autres.

— Au niveau de la fosse naviculaire, on observe dans les produits de desquamation, des cellules superficielles à noyau pycnotique ou non de type épidermoïde.

En outre, on peut observer des cellules arrondies, de diamètre très variable, à cytoplasme vacuolisé d'une façon irrégulière. Ces éléments à noyau dense, dont les inclusions de type muqueux sont positives au P.A.S. proviennent des glandes intra-épithéliales de l'urètre.

* Urètre chez la femme.

Les cellules desquamées sont prismatiques, souvent en flammèche et se disposent en placards palissadiques.

On peut observer en outre des cellules épithéliales superficielles de type épidermoïde provenant de la zone du méat.

*
* *

Au cours des processus inflammatoires les éléments vont desquamer d'une façon très nettement supérieure à la normale.

Mais, de plus, ils vont présenter des modifications structurales liées au processus inflammatoire responsable de leur mobilisation.

Nous avons noté les caractères suivants :

* du point de vue cellulaire :
  - — une augmentation de la taille globale des cellules épithéliales ;
  - — une anisocytose d'autant plus nette que l'on compare entre elles les cellules d'un même placard.
* du point de vue nucléaire :
  - — une augmentation de volume du noyau ;
  - — une membrane nucléaire irrégulière, souvent plissée ;
  - — une augmentation des cellules épithéliales binucléées de type intermédiaire ;
  - — l'apparition de cellules multinucléées renfermant jusqu'à une trentaine de noyaux superposés situés dans la zone centrale du cytoplasme. Ces éléments à cytoplasme hydropique peuvent atteindre 200 microns de diamètre.
* du point de vue cytoplasmique :
  - — la déformation du cytoplasme qui demeure basophile, pâle, mais qui peut prendre des formes curieuses, en fuseau, en massue ;
  - — la vacuolisation de ce cytoplasme qui renferme de multiples micro-cavités plus ou moins confluentes, de nature hydrique ;
  - — la disparition progressive de ce cytoplasme par une lyse à point de départ périphérique et gagnant progressivement vers le centre.

*
* *

Il faut souligner que :

* la chromatine nucléaire ne présente pas de dysplasie marquée en charge et en répartition comparable à celle notée dans les processus carcinomateux.
* le rapport nucléo-plasmatique demeure normal et le plus souvent très bas.
  A de rares exceptions près et compte tenu de la lyse fréquente périphérique et partielle du cytoplasme, les diagnostic devront être portés sur des cellules

paraissant conservées dans leur totale intégrité cytoplasmique.

* la présence de cellules partiellement détruites ou des noyaux nus dysplasiques ne prendra sa pleine signification que si l'on arrive à observer quelques cellules parfaitement conservées présentant ces mêmes dysplasies.

3° Culots urinaires des tumeurs bénignes

a) *Tumeurs du rein :*

Elles sont pratiquement muettes sur le plan cytologique.
Nous avons cependant pu observer un cas d'adénome papillaire du rein contrôlé sur la pièce d'exérèse. Le culot renfermait plusieurs placards de cellules polyédriques et fusiformes présentant une anisocytose marquée. Le diamètre de ces cellules allait de 7 à 25 microns. Le rapport nucléoplasmatique s'est avéré toujours normal. Si le noyau était volumineux, la masse cytoplasmique était proportionnellement plus abondante. Les noyaux montraient une anisonucléose nette allant du simple au double. Cependant la chromatine finement régulière a conservé une répartition uniforme.
Les tumeurs rénales bénignes, de nature conjonctive, n'ont pu être décelées cytologiquement. Les culots urinaires se sont révélés simplement dépourvus d'éléments dysplasiques.

b) *Tumeurs du bassinet, de l'uretère, de la vessie et de l'urètre :*

Du point de vue cytologique, en vue d'éviter des répétitions, nous groupons dans un même chapitre les tumeurs bénignes des voies excrétrices :

* les polypes :

La cytologie n'est pas caractéristique. On observe simplement une augmentation du nombre des cellules superficielles et intermédiaires mobilisées accompagnées très souvent d'hématies.
Au début de leur évolution, l'absence de polynucléaires est en faveur d'une tumeur bénigne.

* les papillomes :

Ces tumeurs desquament, de par leur structure papillaire et leur hypervascularisation, de nombreuses

cellules de type épithélial transitionnel urinaire et de nombreuses hématies. Ces éléments peuvent être isolés mais peuvent aussi constituer de très larges placards. Cette desquamation en placards représente un argument majeur pour le diagnostic de papillomes non dégénérés.

Les placards sont formés de cellules polyédriques avec une anisocytose faible. Leur contour est bien souligné. Elles peuvent être du type basal, d'un diamètre de 15 microns environ, avec un noyau arrondi à chromatine abondante et dense.

Le cytoplasme peu abondant est fortement basophile, le rapport nucléo-plasmatique est élevé.

Elles peuvent être du type intermédiaire, de 20 à 35 microns de diamètre avec un noyau à chromatine en mottes régulièrement réparties. Le cytoplasme nettement plus clair présente une mince zone périphérique plus chromophile.

Elles sont enfin beaucoup plus rarement de type superficiel souvent bi- ou tri-nucléées. Leur description a été faite dans un chapitre antérieur.

De par leur structure ces placards vont donc présenter une anisocytose non négligeable et une anisonucléose plus ou moins marquée selon que les couches basales seront intéressées ou non.

*
* *

Pour notre part, le diagnostic de bénignité repose sur trois critères :

1°) l'absence de displasie chromatinienne ;

2°) l'absence de nucléolisation des noyaux ;

3°) l'absence de mitose.

La présence d'une anisocytose et d'une anisonucléose modérées ne nous gêne nullement. Par contre, la seule présence de plusieurs nucléoles dans un seul noyau suffit pour nous faire considérer le papillome comme dégénéré.

Il en est de même lorsqu'un placard épithélial renferme des images de divisions cellulaires, même si elles sont normales.

— une mention spéciale doit être faite pour le condylome de l'urètre antérieur. En effet, le frottis renferme une majorité de cellules superficielles le plus

souvent acidophiles, à noyau pycnotique et sans noyaux correspondant à une leucoplasie hyperkératosique.

— enfin nous avons eu un cas de polype urétral où le filtre millipore renfermait presque exclusivement des cellules cylindriques à noyau ovalaire hyperchromatique. Ces éléments, qui évoquent d'une façon frappante la cellule cylindrique bronchique, possèdent un pôle très effilé. L'autre pôle, beaucoup plus large, à limite nette à angle droit, correspond à un cytoplasme basophile riche en micro-vacuoles isolées.

E. — CYTOLOGIE URINAIRE MALIGNE

1° Caractères cytologiques généraux de malignité.

Nous avons basé nos diagnostics sur les critères classiques cytologiques de malignité que nous résumerons brièvement.

Les cellules tumorales présentent des modifications au niveau du noyau et du cytoplasme :

a) Modifications nucléaires.

— *Variation de forme et de taille.*
Les noyaux peuvent et doivent présenter des formes très diverses. Ils sont elliptiques, encochés, polylobés, bourgeonnants. L'aspect fusiforme est fréquent dans les épithéliomas malpighiens.

La taille est souvent augmentée et peut aboutir à un noyau monstrueux, d'un grand diamètre, alors que les noyaux des cellules normales montrent des variations de diamètre allant du simple au double au maximum, le noyau des cellules cancéreuses peut posséder un diamètre quinze fois supérieur à celui d'une cellule normale.

L'anisonucléose est constante. Elle est très apparente dans les placards où les diamètres très variables donnent un aspect irrégulier et anarchique caractéristique.

— *Modification du rapport nucléo-plasmatique.*
L'augmentation du volume du noyau des cellules cancéreuses ne s'accompagne pas d'une augmentation proportionnelle du volume du cytoplasme.

L'index nucléo-plasmatique augmenté est un des caractères les plus constants et les plus significatifs. L'étude de ce rapport nucléo-plasmatique nécessite une intégrité totale du cytoplasme. L'urine ne représentant pas un milieu favorable à la conservation des cellules, il sera nécessaire d'être très attentif à l'examen du cytoplasme cellulaire qui pourra être diminué par simple lyse.

— *Modification de la charge et de la répartition de la chromatine.*

Dans le cytodiagnostic urinaire la dysplasie chromatinienne est le critère le plus essentiel pour poser un diagnostic de malignité.

La cellule cancéreuse possède une quantité globale de chromatine très nettement augmentée. Ainsi le noyau est hyperchromatique et se colore d'une façon plus intense.

En outre, la chromatine se répartit de façon anarchique. Elle apparaît sous forme de mottes de volume variable, de forme irrégulière, laissant de larges plages inoccupées de suc nucléaire. Les blocs s'accolent souvent à la membrane nucléaire qui est densifiée et irrégulière.

Parfois la surcharge est telle que le noyau devient très dense, particulièrement hyperchromatique.

— *Variations des nucléoles.*

La cellule carcinomateuse se caractérise par une augmentation de la taille du nucléole qui peut devenir géant et par l'augmentation du nombre de ces nucléoles.

Le contour et la forme nucléolaire peuvent devenir très irréguliers et le contenu peut prendre une structure souvent hétérogène avec apparition de petites vacuoles claires souvent multiples.

Dans le cytodiagnostic des voies urinaires l'augmentation du volume et du nombre des nucléoles représente un des critères fondamentaux de malignité.

Nous rejoindrons l'opinion de Foot qui a déterminé que le rapport entre le volume du nucléole et celui du noyau était supérieur à 0,2 pour la cellule carcinomateuse. Mac Carthy, Guttman et Halpern ont, eux aussi, souligné l'intérêt des modifications des nucléoles dans les cellules cancéreuses.

b) Modifications cytoplasmatiques.

Il n'existe pas de modification structurale cytoplasmique propre à la cellule cancéreuse. Cependant certains cancers desquameront des cellules caractéristiques propres à ce type de tumeur, par exemple l'adénocarcinome à cellule claire du rein. De même l'apparition d'une acidophilie signera la nature malpighienne de certaines tumeurs différenciées de la vessie.

Il en sera de même pour la vascuolisation qui correspondra à un adénocarcinome vésical.

c) Variation de forme et de taille de la cellule.

L'anisocytose représente un argument faible mais qui vient s'ajouter aux autres critères de malignité. La variation de diamètre pourra s'étendre de 1 à 12 microns.

De même, le polymorphisme cellulaire, marqué en particulier dans les cancers de la vessie, devra être noté avec attention.

d) Nombre et groupement des cellules.

Tout processus tumoral bénin ou malin des voies urinaires se traduit par une mobilisation accrue des cellules épithétiales et par la desquamation de placards.

Ce phénomène ne représente pas à notre avis un critère de malignité mais une preuve d'hyperplasie et de néoplasie. Il doit inciter le cytologiste à redoubler d'attention dans la recherche des autres caractères de malignité.

*
* *

La fréquence de ces anomalies est variable et aucun des caractères cytologiques que nous venons de décrire, rencontré isolément, n'est spécifique du cancer.

Seule la coexistence de plusieurs de ces modifications sur une même cellule permettra de porter le diagnostic de malignité.

L'augmentation du rapport nucléo-plasmatique, l'hyperchromatisme nucléaire avec augmentation de la charge de la chromatine du noyau et sa répartition anarchique sont les plus fréquents des caractères anormaux des cellules cancéreuses.

Les variations de forme et de taille du noyau ainsi que l'augmentation du nombre et du volume des nucléoles sont des caractères essentiels pour l'identification des cellules cancéreuses.

Donc, plusieurs anomalies structurales doivent être réunies sur un même élément cellulaire. Il est, en outre, obligatoire que plusieurs cellules présentent ces mêmes anomalies. La découverte d'un élément cellulaire unique et isolé, nettement dysplasique, ne suffit pas pour affirmer le caractère cancéreux de cette cellule.

2° Cytologie des différentes tumeurs de l'appareil urinaire.

Nous allons exposer dans ce chapitre les caractères cytologiques particuliers des différents cancers que nous avons pu déceler.

a) L'hypernéphrome ou adénocarcinome a cellules claires.

Les cellules sont isolées ou en micro-placards. Elles sont rares. Leur diamètre est variable de 10 à 35 microns. Le cytoplasme est abondant, clair par la présence de vacuoles correspondant à du glycogène et des lipides. Les noyaux présentent une anisonucléose nette avec hyperchromaticité par densification mais leurs contours sont réguliers.

Un deuxième type de cellules peut être observé : elles possèdent un cytoplasme granuleux et leur taille est légèrement supérieure aux précédentes.

b) Le néphroblastome.

Nous n'avons pas pu observer de cellules desquamées dans les urines à partir de ce type de tumeur.

c) Carcinome ou épithélioma papillaire.

Les cellules présentent une anisocytose marquée. Elles desquament isolées ou en placards.

L'augmentation de taille peut être importante.

Les noyaux sont polymorphes avec dysplasies chromatiniennes en charge et répartition, et nucléoles augmentés en volume et en nombre.

La forme générale de la cellule cancéreuse peut-être très bizarre.

Les mitoses peuvent être observées dans les placards.

d) Epithélioma malpighien spino-cellulaire.

Les cellules desquamées présentent les caractères de polymorphisme plus ou moins intense suivant le degré de différenciation.

On observe des cellules fusiformes et des cellules en têtards avec cytoplasme acidophile et homogène.

e) Epithélioma glandulaire.

Les éléments desquament en placards limités comprenant de 5 à 20 éléments agglomérés.

Les cellules, de taille variable, de forme arrondie, ont un noyau dysplasique.

Le cytoplasme se caractérise par sa basophilie et la présence de vacuoles. Leur nombre et leur taille sont variables. Leur limite est le plus souvent imprécise. Le noyau est souvent repoussé vers la périphérie de la cellule.

f) Carcinome indifférencié ou solide.

C'est le type de cancer vésical le plus difficile à diagnostiquer par la cytologie.

Les cellules desquamées sont sphériques avec très peu de cytoplasme périphérique. Elles possèdent un noyau hyperchromatique comprenant le plus souvent un ou deux nucléoles. Mais le diamètre demeure réduit. Ces éléments, qui évoquent les cellules lymphosarcomateuses, peuvent facilement passer inaperçues. Seule, l'abondance de la desquamation attire l'attention sur la possibilité de ce diagnostic de carcinome indifférencié.

Dans tous les cas cette cytologie cancéreuse s'accompagnera de la présence d'hématies. Selon le degré de nécrose et d'inflammation de ces tumeurs, en particulier vésicales, la lecture sera rendue plus difficile par le degré d'abondance des polynucléaires.

F. — ÉVALUATION DE LA CYTOLOGIE

Les cytologistes ont adopté dans la majorité des cas la classification de Papanicolaou et Trant. Celle-ci comprend cinq classes. Le chiffre correspondant à la classe est précédé de la lettre P en hommage à Papanicolaou dont les travaux représentent la base du cytodiagnostic.

Classe P. 1 — Absence de cellules anormales et a fortiori suspectes.

Classe P. 2 — Absence de cellules cancéreuses. Cependant le prélèvement n'est pas normal. Il renferme par exemple des hématies et de très nombreux polynucléaires.

Classe P. 3 — Le résultat est douteux. Le prélèvement renferme des cellules anormales avec des atypies structurales qu'on ne peut désigner comme bénignes ou malignes.

Classe P. 4 — Présence de cellules cancéreuses. Les éléments sont caractéristiques mais rares.

Classe P. 5 — Présence de cellules cancéreuses. Elles sont nombreuses et typiques.

Interprétation pratique de cette classification

Les classes P. 1 et P. 2 permettent d'affirmer l'absence de processus cancéreux en ce qui concerne les voies urinaires.

En effet, il faut obligatoirement que la tumeur, si elle existe, soit en communication avec la lumière des formations tubulaires de l'arbre urinaire. Il n'en est pas ainsi pour le rein.

Il est nécessaire en outre que le rituel de la fixation ait été observé scrupuleusement.

La classe P. 3 correspond à un résultat douteux qui peut relever de deux causes :

— soit l'inexpérience du cytologiste qui, devant des cellules incomplètement dysplasiques, n'arrive pas à prendre partie ;

— soit un défaut de technique dans le prélèvement ou la fixation aboutissant à une collecte minime avec de rares cellules, souvent en voie de lyse.

Les classes P. 4 et P. 5 correspondent à la présence de cellules cancéreuses.

La réunion des données cliniques, radiologiques, biologiques et cytologiques doit entraîner l'intervention en vue d'un prélèvement histologique ou d'une exérèse. Si cette biopsie ou cette ablation n'est pas possible les classes P. 4 et P. 5 doivent entraîner la mise en œuvre d'une thérapeutique active par agents physiques.

G. — RÉSULTATS GLOBAUX

A l'exception de quelques cas non contrôlés par l'histologie mais pour lesquels nous avons suivi l'évolution, un contrôle de la cytologie a été effectué sur pièce chirurgicale ou sur biopsie.

		CLASSE CYTOLOGIQUE		
		P.2	P.3	P.4 - P.5
1° REIN				
— Tuberculose	9	7	2	
— Néphrites	20	20		
Tumeurs bénignes :				
— Adénome tubuleux	1	1		
— Kyste solitaire	3	3		
— Angiome rénal	2	2		
Tumeurs malignes :				
Primitives :				
— Hypernéphrome	9	5		4
— Néphroblastome	2	2		
— Tumeurs conjonctives ..	4	4		
Secondaires :				
— Mammaires	2			2
— Tyroïdiennes	1			1
— Origine indéterminée ...	4			4
Cancer envahissant le rein mais développé à partir des voies excrétrices :				
— Carcinome papillaire ...	4			4
— Adénocarcinome	1			1
2° BASSINETS ET CALICES				
— Papillome bénin	3	2		1
— Epithélioma papillaire ..	4			4
3° URETERE				
— Urétérite aigüe	3	3		
— Polypes	2	2		

		CLASSE CYTOLOGIQUE		
		P.2	P.3	P.4 - P.5
4° VESSIE				
Lésions bénignes = 174		164		
dont résection endoscopique	18			
sans résection endoscopique	60			
— Cystite aigüe	58		4	
— Papillomes vésicaux	38		6	
Tumeurs malignes :				
— Epithélioma papillaire ..	54			54
— Epithélioma malpighien spino cellulaire	9			9
— Carcinome indifférencié	6	3		3
Métastases :				
— Séminome	1			1
— Adéno-carcinome recto-sigmoïdien	7	3		4
— Cancer prostatique	6	1		5
— Cancer du col utérin ...	5	1		4
5° URETRE				
— Papillome	4	3		1
— Polypes	9	9		
Méat chez l'homme :				
— Polype	2	2		
— Epithélioma colloïde ...	1	1		
— Carcinome anaplasique .	1	1		
— Epithélioma malpighien spino cellulaire	1	1		
Méat chez la femme :				
— Papillome hyperkératosique	1	1		
— Epithélioma malpighien spino cellulaire	2	1		1
— Hydradénome papillifère	1	1		
Cytologie P.2 sans évolution inflammatoire ou tumorale ..	142	142		

STATISTIQUE MONDIALE

Dans le tableau suivant nous avons étudié les résultats publiés par différents auteurs depuis 1947.

Année	Auteur	Nombre de cas	CANCER				PAS DE CANCER			
			Cas	Diagnostic exact	Faux Négatifs	Suspects	Cas	Diagnostic exact	Faux Positifs	Suspects
1947	Papanicolaou	240	78	55	12	11	162	149	2	11
1948	Chute et Williams	168	59	32	27		109	96	13	
1950	Bostford	373	78	76	2		295	283	12	
1951	Harrisson	599	67	67			532	517	15	
1952	Crabbe	996	20	19	1		976	973	2	1
1953	Silverblatt	494	32	26	6		462	454	8	
1957	Hazard	109	53	37	15	1	56	54	2	
1958	Foot	678	212	131	44	37	466	423	6	37
1961	Harpst	100	19	11	5	3	81	77	3	1
1963	Taylor	258	144	82	15	47	114	94	20	
1964	Umiker	418	28	24		4	390	349	5	36
1965	Hanske	267	131	78	42	11	136	70	49	17
1966	Allegra	325	111	104	3	4	214	212	2	
1967	Cullen	197	65	43	22		132	126	6	
1968	Tsai	157	69	46	23		88	79	9	
	TOTAL :	5.279	1.066	747	217	102	4.203	3.947	153	103

DISCUSSION de ces RESULTATS

1° Valeur du cytodiagnostic urinaire

Nos travaux ont porté sur l'examen des urines de 500 patients.

— la classe cytologique P. 2 a été retrouvée dans 385 cas (soit 77 % des cas).

— la classe P. 3 a été retrouvée dans 12 cas (soit 2,4 % des cas).

— Les classes P. 4 ou P. 5 ont été retrouvées dans 103 cas (soit 20,6 % des cas).

— Sur 124 cancers, le diagnostic exact a été porté dans 101 cas, soit 80,8 % des cas.

Ces chiffres sont au-dessus de ceux trouvés par la majorité des auteurs dont nous avons étudié les résultats : la statistique d'ensemble de ces auteurs donne un chiffre de 71,6 % seulement.

— Sur 376 cas de lésions non néoplasiques, le diagnostic exact a été porté dans 362 cas, soit 97,1 % ; chiffre comparable à celui trouvé par les divers auteurs qui est de 94,7 %.

L'examen se révèle plus fidèle dans les cas de cancers des voies urinaires où le diagnostic exact a été porté dans 85 cas sur 97 cas envisagés, soit 86 %. (La majorité des cas faux négatifs étant constituée par les cancers urétraux) ; alors que dans les cancers du rein nous n'avons obtenu que 16 bons résultats sur 27, soit à peine 56 % des cas. Cela a été vérifié par de nombreux auteurs :

— Umiker publie 4 résultats positifs sur 15 hypernéphromes.

— Mac Donald 19 résultats positifs sur 84 cas.

— Hanske 6 résultats positifs sur 42 cas.

— Enfin Wiggishoff, en 1969, publie 19 cas positifs sur 48 cas envisagés.

2° Faux positifs et faux négatifs

Dans le tableau suivant nous avons relevé les résultats faussements positifs et les résultats faussement négatifs :

	Faux positifs	Faux négatifs
REIN		
Hypernéphrome		5
Néphroblastome		2
Tumeurs conjonctives malignes		4
BASSINET		
Papillomes	1	
VESSIE		
a) tumeur primitive. Carcinome indiférencié de la vessie		3
b) Métastases vésicales. épithélioma du col		1
cancers digestifs		3
cancers prostatiques		1
URETRE		
a) chez l'homme papillome	1	
épithélioma colloïde		1
carcinome anaplasique		1
épithélioma malpighien spino-cellulaire		1
b) méat urétral chez la femme épithélioma malpighien spino-cellulaire		1
	2	23

Nous avons donc relevé deux cas de faux positifs, soit 0,4 % des cas. Il y avait 23 faux négatifs, soit 19,2 % des cas.

A. — DIAGNOSTICS FAUSSEMENT POSITIFS

+ Deux causes principales à ces diagnotics faussement positifs :

a) Les cellules épithéliales subissent une lyse progressive et rapide au cours de leurs migrations le long du tractus

urinaire. Le cytoplasme « grignoté » à sa périphérie (Sicard-Marsan) diminue d'abondance et entraîne une augmentation du rapport nucléo-plasmatique. Ainsi les cellules des assises profondes, au cours d'un processus inflammatoire, peuvent être augmentées globalement de volume. La perte d'une partie de leur cytoplasme peut faire croire que ces cellules sont cancéreuses. D'où la nécessité d'une fixation préalable des récepteurs des urines par l'alcool ou le formol.

b) Dans les processus inflammatoires peuvent apparaître des histiocytes à cytoplasme spumeux, microvacuolé, clair, pratiquement identiques aux cellules de l'hypernéphrome. Le diagnostic ne devra être posé que si les cellules claires desquament en placards ou si leur nombre est très élevé.

+ Dans notre étude nous avons relevé deux cas faussement positifs, soit 0,4 % des lésions bénignes étudiées.

Le pourcentage de faux positifs est variable selon les auteurs :

— 1,2 % pour Papanicolaou en 1947,

— 2,7 % pour Kern en 1968,

dans notre statistique globale il atteint le chiffre de 2,6 %.

Certains auteurs notent, comme Crabbe, qu'un diagnostic dit faux positif peut être le témoin d'un cancer qui ne fera sa preuve clinique que des mois, voire des années plus tard.

B. — DIAGNOSTICS FAUSSEMENT NEGATIFS

Plusieurs causes :

1° L'absence de communication de la tumeur avec les voies excrétrices. Leur nombre sera élevé en particulier pour le rein où les hypernéphromes ne desquameront des cellules claires typiques que tardivement au niveau des lumières de voies urinaires. Rappelons de plus que le néphroblastome est strictement muet au point de vue cytologique.

2° L'absence de conservation structurale des cellules par suite d'une nécrose massive de la tumeur surinfectée. L'urine ne renferme alors que des débris de cellules épithéliales non identifiables.

Il en est ainsi pour les volumineux épithélioma papillaires vésicaux existant depuis longtemps.

3° Un défaut de technique et en particulier après étalement des culots de centrifugation ; les cellules adhèrent mal aux lames et se mobilisent au cours des différents bains nécessaires à la coloration.

Ce phénomène ne se produit pratiquement jamais avec les filtres millipores.

Il est donc nécessaire lorsqu'on utilise des urines préalablement fixées de bien imprégner les cellules par de l'albumine de blanc d'œuf et de les étaler sur des lames, elles-mêmes enduites de cette substance. Il est à noter l'absence de cellules fréquente sur les lames malgré une technique de centrifugation et d'étalement rigoureusement effectuée ; les urines sont défavorables à la conservation des cellules qu'elles renferment. Celles-ci subissent une lyse rapide. D'où l'obligation absolue de fixer ces urines dès leur émission en vue de leur transport. Comme le souligne C. MARSAN les éléments carcinomateux se lysent beaucoup plus précocement que les cellules épithéliales normales.

\+ Nous avons relevé des chiffres de l'ordre de 20 % de diagnostics faussement négatifs chez les divers auteurs étudiés. Ces chiffres sont très comparables aux nôtres puisque sur 124 cancers, 23 cytologies ont été négatives. Les cancers du rein sont responsables de la majorité de ces résultats négatifs à tort.

C. — PROBLEME DES CLASSES P. 3

Elles ont plusieurs causes :

a) d'abord la mauvaise fixation avec début de cytoplasmolyse et de caryolyse qui entraîneront des modifications structurales dont l'interprétation sera difficile ;

b) la rareté, dans les urines, des éléments desquamés. Il faut rappeler qu'une seule cellule dysplasique ne suffit pas pour poser le diagnostic d'une classe P. 4 ou P. 5 ;

c) enfin, la difficulté d'interprétation par le cytologiste qui doit lire régulièrement des cytodiagnostics urinaires pour conserver une habitude qui est fondamentale.

Les lésions responsables de la classification P. 3 sont dans la majorité des cas des lésions très inflammatoires telles que les tuberculoses ou des papillomes vésicaux.

Il est à noter que pour de nombreux auteurs la classification P. 3, s'adressant à des recherches de récidives, est le signe d'une lésion maligne.

Nous avons relevé 12 cas de P. 3 dans des lésions bénignes, soit 2,5 % des cas envisagés.

INTÉRÊT DU CYTODIAGNOSTIC URINAIRE

Le cytodiagnostic urinaire a un intérêt réel dans la recherche d'un diagnostic de cancer des voies urinaires.

L'étude du cytodiagnostic urinaire est aussi importante que l'étude du cytodiagnostic dans les tumeurs du vagin ou du poumon, car elle apporte un argument de poids dans l'élaboration du diagnostic. Le cytodiagnostic urinaire doit donc faire partie des examens systématiques entrepris au niveau de l'appareil urinaire pour la recherche d'une tumeur au même titre que les examens de laboratoire habituels, que l'urographie et la cystoscopie. Il faut rappeler que le cytodiagnostic urinaire peut et doit être répété plusieurs fois si il existe une discordance entre la clinique et le résultat cytologique.

CONCLUSIONS

De notre étude il ressort que :

— les faux négatifs sont nombreux pour le rein ;

— les faux négatifs sont rares pour la vessie.

Ces résultats sont grandement améliorés par l'utilisation des filtres millipores.

Il est à noter en outre que :

— les faux positifs sont inexistants pour le rein ;

— les faux positifs sont exceptionnels pour la vessie.

Notons que, le cytodiagnostic urinaire permet de diagnostiquer le cancer de la prostate par sondage de vessie et massage prostatique, ceci pour mémoire car hors du cadre de notre travail.

Les urines ne représentant pas un milieu favorable à la conservation des cellules qui subissent une lyse rapide, celles-ci peuvent simuler à tort un aspect de malignité.

Examiné par un cytologiste entraîné, le cytodiagnostic des urines permet d'affirmer ou d'infirmer un cancer au niveau des voies urinaires : calices, bassinets, uretères, vessie et urètre. Une technique rigoureuse est nécessaire pour l'élaboration d'un bon cytodiagnostic urinaire.

Ce cytodiagnostic n'a de valeur, en ce qui concerne le rein, que s'il est positif.

Soulignons cependant qu'il ne permet pas de localiser le point de départ tout au long de l'arbre urinaire.

Le cytodiagnostic sur urines rend d'appréciables services en tant qu'examen d'appoint en pathologie urinaire. Il sera déterminant s'il est positif.

Vu : *le Président de Thèse,*
C. BIMES

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 15 janvier 1970

Le Doyen,
Président du Conseil transitoire de Gestion,
G. LAZORTHES

BIBLIOGRAPHIE

Aboulker P. et Chome J. — Le cyto-diagnostic des tumeurs de la vessie. Etude critique. *Journ. d'Urologie*, 1954, *60*, 220.

Albarran J. et Imbert L. — Les tumeurs du rein. Paris, 1903. Masson & C°, éd.

Allegra Jr, Fanning J.P., Streker J.F. and Corvese N.M. — Cytologic diagnosis of occult and in situ carcinoma of the urinary system. *Acta. Cytol. U.S.A.*, 1966, *10*, 340-9.

Armeli G. — Prime Observazioni sul controllo citologico di un gruppo di lavatori esposti ad amninobasi aromatiche. *Med. Lav.*, 1965, *56*, 264-82.

Beale L.S. — Examination of sputum from a case of cancer of the pharynx and the adjacents parts. *Arch. of Med. London*, 1860, *22*, 44-8.

Bertagnolli V. — Possibilità e limite dell esame citologico nella diagnosi precoce del carcinoma vesicale. *Boll. Soc. Medichochir*, Cremona, 1966, *20*, 263-82.

Betschardt E. — Ueber die diagnose der malignes langentumoren aus dem sputum Virchow. *Arch. F. Path. Anat.*, 1895, *142*, 86-100.

Bonneau H., Sommer D. — Place de la cytologie dans le diagnostic des tumeurs de la vessie et du rein. *Patho. Bio.*, 1958, *6*, 247.

Broders A.C. — Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium. *J.A.M.A.*, 1932, *99*, 1670.

Chuquet. — Du carcinome généralisé du péritoine. Thèse Paris 1879.

Chute R. and Williams D.W. — Experiences with stained smears of cells exfoliated in urine in diagnosis of cancer in genito urinary tract. *J. Urol. USA.*, 1948, *59*, 604-18.

Clarke G.B. and Bamford S.B. — Cytology of the prostate glande in diagnosis of cancer. *J.A.M.A.*, 1960, *172*, 1750-3.

Connoly J.G. — Exfoliation of epithelial cells from benign and malignant urothelium. *Invest. Udol.*, 1965, *5*, 119-25.

CRABBE J.G. — Tumours of the bladder. 1959, Edimburg, Livingstone : Wallace, éd.

CRABBE J.G., CRESDEE W.C., SCOTT T.S. and WILLIAMS. — Cytological diagnosis of bladder tumours amongs dyestuff workers. *Brit. J. Indust. Med.*, 1956, *13*, 270-6.

CULLEN Th., POPHAM R.R. and VOSS H.G. — An evaluation of routine cytological examination of urine. *Brit. J. Urol.*, 1967, *39*, 615-32.

DALRYMPLE J.O. — Bladder tumours in rubber workers. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1967, *60*, 122-4.

DANIEL C. et BABES A. — Possibilité du diagnostic du cancer du col utérin par les frottis. *Soc. Gyn.*, Bucarest, séance du 23 janvier 1927.

DELARUE J. et ORCEL L. — Possibilités, avantages et inconvénients du diagnostic cytologique des cancers. *Presse Méd.*, 1952, *60*, 537.

DICKINSON W.H. — Portions of cancerous growth passed by urethra. *Tr. Path. Soc., London*, 1869, *20*, 233-7.

DIMETTE R.M., SPROAT H.F. and KLIMT C.R. — Examination of smears of urinary sediment for detection of neoplasms of the bladder : survery of an Egyptian village infested with shistosomia haematobium. *Am. J. Clin. Path.*, 1955, *25*, 1032-42.

EHRICH W. — Uber das primare bronchial und lungen carcinoma. 1891, Marburg : Inaugur. Diss.

EHRLICH P. — Farbenanalytisce Untersuchungen zur Histologie und Klinik bes Blutes. 1891, Berlin, Hirschwald A ed.

ELWI A., FAM A. and RAMZY I. — Exfoliative cytology of the bilharzial ulcer and cancer of the urinary bladder. *J. Egyp. Med. Ass.*, 1962, *45*, 235-43.

ESJUTINA O.S., AJSAROVA A.M. & TAUKENOV M.T. — Rôle du cytodiagnostic dans les tumeurs de la vessie. *Trudy. Kazakh. nauch issledovat. Inst. Onkol Radiol.*, 1967, *3*, 145-7.

FARNARIER G. — Place de la cytologie dans le diagnostic des tumeurs de l'appareil urinaire. Thèse Méd., Marseille, 1958.

FEENEY M.J., MULLENIX R.B., PRENTISS J.J., MARTIN P.L. and SLATE T.A. — Cytological studies of the urine. Preliminary report. *J. Urol. USA*, 1958, *79*, 589-95.

FERGUSON F. — The diagnosis of tumours of the bladder by microscopal examination. *Proc. N.Y. Path. Soc.*, 1892, *27*, 71-3.

FERGUSON J.D., and GIBSON E.D. — Prostatic smear diagnosis. *Brit. Med. J.*, 1956, *1*, 822-5.

Fischer H.E. Jr. — Exfoliative cytology of primary tumours of ureter. *J. Urol. U.S.A.*, 1969, *102*, 180-3.

Foot N.C. and Papanicolaou G.N. — Early renal carcinoma in situ detected by means of smears of fixed urinary sediment. *J.A.M.A.*, 1949, *139*, 356-8.

Foot N.C., Papanicolaou G.N., Holmquist N.D. and Seybolt J.F. — Exfoliative cytology of urine sediment. A Review of 2829 Cases. *Cancer. USA.*, 1958, *11*, 127-37.

Grabstald H. — In situ carcinoma of the urinary bladder. *Ind. Med. Surg. USA*, 1966, *35*, 577.

Graham R.M. — The Cytologic diagnosis of cancer. 1963, Philadelphia and London, Saunders, ed.

Gutter W.H., Haschek H. und Meuser H. — Die zytologische Diagnostic maligner Tumoren des Harnstraktes. *Z. Urol.*, 1950, *43*, 218-32.

Hamm (Von) E. — Nueu Grenzgebiete der Klinischen Zytologie. *Wien. Klin. Wschr.*, 1962, *74*, 901-6.

Hampeln P. — Sarcom der lunge. *St Petersb. Med. Wchnschr.*, 1876, *1*, 1-2.

Hampeln P. — Zur symptomatologie und diagnose der primaren malignen lungen tumoren. *Mitl. a.d. Grenzg. d. Med. u. Chir.*, 1918, *31*, 672-718.

Hanschke H.J. — Zur Zitodiagnostik maligner Tumoren der Nieren und Ableitenden Harnwege. *Ann. Univ. Sarav. Med.*, 1965, *12*, 102.

Hanschke H.J. — Zytologische und hitologische Untersuchungen bei operativen Eingriffen an Geschwülsten der Harnblase. *Urologe*, 1965, *4*, 69-77.

Harpst H.C., Ware R.E., Eisenberg R.B. and O'Dell J.B. — Exfoliative cytology of the urinary tract : evaluation of the millipore technique. *Acta. Cytol.*, 1961, *5*, 195-7.

Harrisson Jh., Botsford Tw. and Tucker Mr. — Use of the smears of the urinary sediment in diagnosis and menagement of the neoplasm of the kidney and bladder. *Surg. Gynec. and Obst.*, 1951, *104*, 41-4.

Hazard Jb, Mc Cormak Lj and Belovich D. — Exfoliative cytology of the urine sediment in neoplasms of the urinary tract. Preliminary report. *J. Urol. USA*, 1957, *78*, 182-7.

Heiburg Ka. — Mab und Zahi in Zellenben. 1934. Kopenhagen : Levin und Munksgaard.

Hyman Rm, Solomon C. and Silbrblatt. — Nouvelles expériences sur la cytologie exfoliative de l'appareil urinaire. Accroissement de l'exfoliation par l'exercice. *Am. J. Clin. Path.*, 1956, *26*, 381-3.

Inada T. — Exfoliative cytology of the bladder tumor. *Jap. J. Urol.*, 1967, *58*, 156-75.

Kern Wh., Bales Ce and Webster W.W. — Cytologic evaluation of transitionnal cell carcinoma of the bladder. *J. Urol. USA*, 1968, *100*, 612-22.

Koss L.G. — Carcinoma of the bladder in situ. *J.A.M.A.*, 1969, *207*, 1919.

Lieberman N., Cabaud Pg and Hamm Fc. — Value of urine sediment smear for the diagnosis of cancer. *Brit. J. Urol.*, 1963, *89*, 514-9.

Ludden T.E. and Mac Donald Jr. — Diagnosis of tumours of the kidney by cytologic investigation of urine sediment. *Proc. Staff. Meet. Mayo clinic.*, 1947, *22*, 386-90.

Mac Donald Jr, Adujar J., Clark R.L., Colluis V.P., Guerriero W.F. and Hartman A. — Value of exfoliative cytology in the diagnosis of cancer. Symposium of a panel discussion. *Am. J. Clin. Path.*, 1954, *24*, 684.

Mac Farlane E.W.E. — Some pathologics conditions affecting urine cytology. *Acta. Cytol. USA*, 1963, *7*, 196-8.

Mason M.K. — The cytological diagnosis of carcinoma of the prostate. *Acta. Cytol.*, 1967, *11*, 68.

Marsan C. — Technique de cytodiagnostic des affections des voies urinaires. *Sem. Hôp. Pathol. Biol.*, 1962, *10*, 1725-8.

Melamed M.R., Koss L.G., Ricci A. and Withmore W.F. — Histological observation in developping carcinoma of the urinary bladder in man. *Cancer. USA*, 1960, *13*, 67-74.

Melicow M.M. and Hollowel J.W. — Intra-urothelial cancer : carcinoma in situ. B owen's disease of urinary systrm. Discussion of 30 cases. *J. Urol. USA*, 1952, *68*, 763-72.

Ménétrier P. — Cancer primitif du poumon. *Bull. Soc. Anat. Paris*, 1886, *61*, 643-7.

Merrit J.W., Henderson W.B. and Slate T.A. — A simplified filter technique for cytologic detection of urinary malignancy. *J. Urol. U.S.A.*, 1959, *82*, 396-9.

Milani C., Fabris P. e Fiocca S. — La citologia esfoliativa vesicale normale e patologica con il metodo rapido della micro scopia a fluorescenza. *Arch. Ital. Urol.*, 1966, *38*, 185-96.

NAIB ZM. — Exfoliative cytology of renal pelvis lesions. *Cancer. U.S.A.*, 1961, *14*, 1085-7.

NUOVO V.M. — Tumeurs du rein, du bassinet et de l'uretère. *Arch. d'Anat. Path.*, 1967, *15*, 182.

NUSSBAUM R. — Zur diagnostil des lungen krebses. *München. Med. Wchnschr.*, 1922, *14*, 507-8.

PAPANICOLAOU G.N. — New cancer dignosis. Proc. Third. *Race betterment conference*, 1928, p. 528.

PAPANICOLAOU G.N. — A new procedure for staining vaginal smears. *Science*, 1942, *95*, 458.

PAPANICOLAOU G.N. — Cytology of the urine sediment in neoplasms of the urinary tract. *J. Urol. U.S.A.*, 1947, *57*, 375-9.

PAPANICOLAOU G.N. — Atlas of exfoliative cytology. *Harvard University Press. Cambridge Mass.*, 1954.

PAPANICOLAOU G.N. and MARSHALL. — Urine sediment smears as a diagnosis procedure in cancer of the urinary tract. *Science*, 1945, *101*, 519.

PAPANICOLAOU G.N. and TRAUT M.F. — Diagnosis of utérine cancer by the vaginal smears. The Commonwealth Fund ed. New-York, 1943.

PARMENTER F.J. — Cytological examination of the urine as an aid to diagnosis of tumours of the genito-urinary stract. *Surg. Gynec. and Obst.*, 1925, *40*, 531-4.

POPHAM R.R. and HOLEMANS R.W. — Cytological examination of urine in a district hopital. *J. Med Lab. Technol.*, 1966, *23*, 227-35.

POUCHET F.A. — Théorie de l'ovulation spontanée et de la fécondation des mammifères et de l'espèce humaine basée sur l'observation de toute la série animale, 1947, Paris, Baillière J.-B., éd.

QUENSEL U. — Zytologische untersuchungen der pleur a und azcites-unktate. *Acta. Med. Scand.*, 1928, *68*, 458.

RICHES E. — Tumours of the kidney and ureter. 1964, Edinburg and London : E and S Livingstone.

RINDFLEISH W. — Ueber diffuse sarkomatose der weichen hirn-und Rückenmarkshäute mit charakteristischen veränderungen der cerebrospinal flüssig Keit Deutsche. *Ztschr. F. Nervenk*, 1904, *26*, 135.

SANDERS W.R. — Cancer of the bladder. *Edinburg. Med. Journ.*, 1864, *111*, 273-4.

SCHADE R.O. — Carcinoma in situ of the urinary bladder, histological and cytological observations. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1967, *60*, 109-11.

SCHIFFER A., LYMBEROPOULOS S. und CHARVAT A. — Vergleicharde Zytodiagnostic in der Urologie. *Z. Urol. Nephrol.*, 1968, *61*, 367-74.

SCHMIDLAPP C.J. and MARSHALL V.F. — Detection of cancer cells in urine. *J. Urol. U.S.A.*, 1948, *59*, 599-603.

SICARD A., MARSAN C. — *Atlas de cytologie*, tome II, 1964, Ed. Varia, Paris VI.

SEAL S.H. — Method for concentrating cancer cells suspended in large quantities of fluid. *Cancer*, 1956, *9*, 866-8.

SILVERBLATT J.M. — Exfoliative cytology as a screening test for urinary tract malignancy. *Bull. N.Y. Acad. Med.*, 1953, *29*, 889-97.

SIMATOS A.L. — Cytodiagnostic des tumeurs de la vessie. *Arch. Anat. Path.*, Paris, 1967, *15*, supp. 38-41.

SOLOMON C. and A.L. — Exfoliated cytology of the urinary tract a new approch with reference to the isolation of cancer cells and the preparation of slides for study. *J. Urol. U.S.A.*, 1958, *80*, 374-82.

STENIUS F. — Zur Bewertung des epithelialen Harnsedimentes fur die Diagnose der Blasengeschwültse. *Acta. Chir. Scand.*, 1924, *58*, 240.

STOLZE M. und KUHNE U. — Die Branchbarkeit der cytologishen carcinom diagnostik in dernurologie. *Nova. Acta. Leopold*, 1967, *35*, 259-66.

TAYLOR J.F., MAC FARLANE E.W.E., CEELEN G.H. and DOOLITTLE K. — Cytological studies of urine by millipore filtration technique : preliminary report. *J. Urol. U.S.A.*, 1962, *88*, 704-8.

TAYLOR J.N., MAC FARLANE E.W.E. and CEELEN G.H. — Cytological studies of urine by millipore technique : second annual report. *J. Urol. U.S.A.*, 1963, *90*, 113-5.

TSAI SY, LAUGHLIN V.C., GOOSITT E. and BASA A. — Exfoliative cytologie in urine. *J. Urol. U.S.A.*, 1968, *99*, 342-4.

UMIKER W. — Accuracy of cytologic diagnosis of cancer of the urinary tract. *Acta Cytol. U.S.A.*, 1964, *8*, 186-93.

WALSHE W.H. — The physical diagnosis of diseases of the lungs. 1843, Londres : Walton & Maberly.

Weber M.M. and A.L. — Autoradiographie of exfoliated epithelial cells in the study of malignant bladder mucosa. A preliminary report. *Invest. Urol.*, 1967, *4*, 307-13.

Wiggishoff C.C. and Mac Donald J.H. — Urinary exfoliative cytology in tumours of kidney and ureter. *J. Urol. U.S.A.*, 1969, *102*, 170-1.

Yamada T .and A.L. — Exfoliated cells of bladder cancer with spécial reference to cyto-diagnosis specificity. *Jap. J. Cancer. Clin.*, 1967, *13*, 765-74.

IMPRIMERIE CLEDER
28, rue de la Pomme
T O U L O U S E